

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



Anežka Kafková

**Patofyziologické aspekty u kriticky nemocných
pacientů a jejich ovlivnění hormonální a nutriční
podporou**

Diplomová práce

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. Miloslav Hronek, PhD.

Hradec Králové 2016

Poděkování

Děkuji vedoucímu své diplomové práce doc. PharmDr. Miloslavu Hronkovi, PhD. za odborné vedení a za užitečné rady při konzultacích. Rovněž bych chtěla poděkovat doc. Ing. Radovanu Bílkovi, CSc. za vstřícnost a cenné připomínky. Velký dík patří také mým nejbližším za podporu při psaní práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 15. 4. 2016

ABSTRAKT

Stav kriticky nemocných pacientů s polytraumatem nebo sepsí je doprovázen charakteristickými patofyziologickými procesy, při nichž dochází v organismu k zásadním změnám jak na úrovni lokální, tak i systémové.

Akutní zánětlivá odpověď vzniká jako reakce na stresovou situaci. Primárně jde o ochranný mechanismus, avšak v určité míře může tento mechanismus i uškodit. Mezi hlavní kontrolní mechanismy během zánětlivé odpovědi patří hormony, cytokiny a růstové faktory. Mezi metabolické projevy při stresové situaci patří zvýšený obrát proteinů, lipidů a glukózy. Metabolické projevy mají za následek rozvoj klinických projevů. Mezi ty patří zánět, anorexie, imobilita, zvýšená cévní propustnost (vznik edémů), vazodilatace, tachykardie a zvýšený srdeční výdej. Existuje několik hlavních faktorů, které přispívají k zánětlivé odpovědi negativním efektem. Mezi tyto faktory patří: malnutrice, preexistence zánětlivé odpovědi, závažná infekce, obezita, proces stárnutí, genotyp a svou roli hrají i pohlavně-genetické vlivy.

U kriticky nemocných pacientů dochází k významným hormonálním změnám. Tyto změny se týkají zejména katecholaminů, hormonů štítné žlázy, kortizolu, růstového hormonu, pohlavních hormonů a prolaktinu. Podstatnou roli hraje inzulín. Charakteristický je rozvoj stresové hyperglykémie.

Vhodným výběrem hormonální a nutriční podpory lze metabolickou a klinickou odpověď významně ovlivnit tak, aby působila ve prospěch pacienta. Mezi konkrétní živiny, které jsou potenciálně důležité jako složky imunonutrice, patří glutamin, arginin, N-acetyl cystein, rozvětvené aminokyseliny, nukleotidy, dlouhé řetězce n-3 mastných kyselin, antioxidanty, stopové prvky a taurin.

Klíčová slova: polytrauma, hormony, terapie

ABSTRACT

The state of critically ill patients suffering from polytrauma or sepsis is characterised by pathophysiologic processes, which cause significant changes in an organism on both a local and a systematic level.

A stressful situation elicits an acute inflammatory response. This response is primarily meant to be a defence mechanism; however, this mechanism might become harmful to a certain degree. Hormones, cytokines and growth factors are included among the main control mechanisms activated during inflammatory response. A metabolic response to a stressful situation is characterized by an increased turnover of proteins, lipids, and glucose. Clinical consequences may develop as a result of these metabolic responses and include inflammation, anorexia, immobility, increased vascular permeability (which results in edema), vasodilation, tachycardia, and increased cardiac output. There are some key factors which have a negative contribution on an inflammatory response. Those factors may include malnutrition, pre-existing inflammatory activity, severe infection, obesity, ageing, genotype, and finally gender-gene effects, which may also play a role.

The development of significant hormonal changes can be typified for critically ill patients. Such changes are particularly connected to catecholamines, thyroid hormones, cortisol, growth hormone, and prolactin. Insulin also plays a very important role. The presence of stress hyperglycaemia is also typical.

The metabolic and clinical response in critically ill patients could be significantly influenced by an appropriate choice of hormonal and nutritional support, leading to real benefits for the patient. The nutrients which may be important components of immunonutrition include glutamine, arginine, N-acetyl cysteine, branched-chain amino acids, nucleotides, long-chain n-3 fatty acids, antioxidant vitamins, trace elements, and taurine.

Key words: polytrauma, hormones, therapy

OBSAH

1. ÚVOD	8
2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE.....	9
3. TEORETICKÁ ČÁST.....	10
3.1 Skóre systémy pro zhodnocení závažnosti stavu u kriticky nemocných pacientů v intenzivní péči.....	10
3.1.1 AIS.....	10
3.1.2 ISS.....	10
3.1.3 GCS	10
3.1.4 APACHE.....	11
3.1.5 SOFA	11
3.2 Kriticky nemocný pacient – SIRS, polytrauma, sepse	12
3.2.1 SIRS.....	12
3.2.2 Polytrauma.....	12
3.2.3 Sepse.....	14
3.2.4 Dlouhodobé výsledky a kvalita života pacientů léčených na JIP: porovnání sepse a traumatu	15
3.3 Reakce organismu na stresovou situaci u kriticky nemocných pacientů.....	15
3.3.1 Lokální odpověď na poranění	19
3.3.2 Systémová odpověď na poranění.....	19
3.3.3 Metabolické důsledky.....	21
3.3.4 Klinické důsledky.....	24
3.3.5 Buněčná odpověď na poranění.....	29
3.3.6 Kontrolní mechanismy během zánětlivé odpovědi.....	29
3.3.7 Faktory, které mají negativní efekt na zánětlivou odpověď	30
3.3.8 Vliv genomu na délku dožití.....	35
3.3.9 Odstranění cytokinů výměnou plazmy metodou kontinuální hemodiafiltrace	36
3.4 Hormonální změny a důsledky u kriticky nemocných pacientů	36
3.4.1 Hormony štítné žlázy.....	36
3.4.2 Kortizol.....	37
3.4.3 Adrenalin	39

3.4.4	Inzulín	39
3.4.5	Růstový hormon.....	42
3.4.6	Pohlavní hormony	43
3.4.7	Prolaktin.....	45
3.5	Terapeutické využití hormonů u kriticky nemocných pacientů	46
3.5.1	Hormony štítné žlázy	46
3.5.2	Glukokortikoidy.....	47
3.5.3	Katecholaminy	48
3.5.4	Inzulín	49
3.5.5	Růstový hormon.....	53
3.5.6	Pohlavní hormony	53
3.6	Nutriční podpora u kriticky nemocných pacientů v souvislosti se změnou hormonálního a cytokinového řízení.....	54
3.6.1	Glutamin a arginin.....	56
3.6.2	Lipidy.....	61
3.6.3	Antioxidanty.....	64
4.	SOUHRN	68
5.	ZÁVĚR.....	72
6.	POUŽITÉ ZKRATKY.....	74
7.	SEZNAM TABULEK	77
8.	SEZNAM OBRÁZKŮ	78
9.	SEZNAM GRAFŮ	79
10.	POUŽITÁ LITERATURA.....	80

1. ÚVOD

Kořeny intenzivní medicíny sahají do 19. století, kdy se v nemocnicích objevují první profesionální sestry. Na počátku 20. století pak dochází k rozvoji pokrokového zařízení umožňujícího podpořit plicní ventilaci nebo renální funkci. V posledních 50 letech došlo také k rozvoji monitorovací a laboratorní techniky. Díky těmto pokrokům bylo možné sledovat, zaznamenávat a vyhodnocovat patofyziologické procesy probíhající u kriticky nemocných pacientů. Od základních fyziologických poznatků přes jejich detailnější poznání byly v posledních letech podrobně popsány patofyziologické procesy i z hlediska molekulárního a biochemického. Hlubší znalost těchto patofyziologických procesů je velmi důležitá pro správnou volbu nutriční a hormonální podpory u kriticky nemocných pacientů.

Věda týkající se nutriční a hormonální podpory se v posledním desetiletí významně rozvinula. Bylo provedeno a vyhodnoceno obrovské množství studií. I když existuje množství různých názorů, odborná společnost se shoduje na tom, že správná volba nutriční a hormonální podpory je klíčová pro dosažení požadovaných cílů. Začlenění výzkumu týkajícího se nutriční a hormonální podpory do klinické praxe nabízí cenný nástroj ke zlepšení pacientovi prognózy, a to zvláště v prostředí intenzivní péče, kde je výživa často přehlížena. Bylo prokázáno, že vhodný výběr výživy může zlepšit některé výstupy, jako je například snížený výskyt infekcí, zkrácená doba nutná pro mechanickou ventilaci, zkrácená doba pobytu na jednotce intenzivní péče a snížená mortalita. Jak již bylo zmíněno, s tím, že je podstatná správná volba nutriční a hormonální podpory, souhlasí většina. Nicméně nevyřešenou otázkou stále zůstává, co přesně označení „správná volba“ znamená. Na tuto otázku existuje obrovské množství různých názorů. Je potřebné vždy najít správnou hranici pro to, jaké množství je příliš málo, jaké naopak příliš mnoho a jaké složení je v dané situaci optimální. Celá problematika se komplikuje tím, že není možné vytvořit univerzální tabulky, které by se daly využít u všech pacientů. Každý pacient vyžaduje individuální přístup. Samozřejmostí by mělo být, že při volbě výživy budou hodnoceny základní parametry, jako je hmotnost, výška, věk nebo pohlaví, které vychází z obecně známých rovnic sloužících k výpočtu energetického výdeje. Nicméně existují i další faktory, jako například zdravotní stav pacienta před inzultem, které je při volbě správné nutriční a hormonální podpory nutné zvážit. S rozvojem molekulární biologie a genetiky v posledních letech se ukazuje, že kromě výše zmíněných faktorů se na individualitě jedince významně podílí i genetická výbava.

2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo u kriticky nemocného pacienta, konkrétně pacienta s polytraumatem nebo sepsí, detailně popsat patofyziologické procesy. Dále pak shrnout možnosti ovlivnění těchto procesů hormonální a nutriční podporou ve prospěch pacienta.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Skóre systémy pro zhodnocení závažnosti stavu u kriticky nemocných pacientů v intenzivní péči

Tyto skóre systémy slouží k odhadu závažnosti stavu kriticky nemocného a/nebo zraněného pacienta na základě anatomických, fyziologických a biochemických změn a zařazují ho tak do konkrétní rizikové skupiny. Cílem této kapitoly bylo vytvořit stručný přehled základních skóre systémů pro snazší porozumění a orientaci v následujícím textu této práce.

3.1.1 AIS

AIS (Abbreviated Injury Scale), verze z roku 2005, přetvořena v roce 2008, je přehledná klasifikace, která obsahuje přibližně 2 000 různých zranění na různých částech celého těla. Závažnost každého konkrétního zranění je ohodnocena jedním až šesti body, kdy jeden bod znamená pouze drobné zranění, zatímco šest bodů je přiděleno neléčitelným, téměř smrtelným onemocněním. Tato klasifikace se využívá pro výpočet ISS (Injury Severity Score) (Paffrath *et al.*, 2014).

3.1.2 ISS

ISS (Injury Severity Score) patří mezi nejčastěji používaná skóre pro odhad závažnosti traumatu. Aby mohlo být ISS spočítáno, každé AIS skóre je přidělené jedné ze šesti různých částí těla. Pro výpočet ISS se vybere nejvyšší AIS skóre z každé části těla, tři nejvyšší skóre se umocní na druhou a nakonec se sečtou, dostaneme tak výsledné ISS. Nověji bylo ISS nahrazeno NISS (New Injury Severity Score), které bylo oproti ISS modifikováno tak, že započítává tři nejzávažnější zranění bez ohledu na to, v které části těla se vyskytují (Paffrath *et al.*, 2014).

3.1.3 GCS

GCS (Glasgow Coma Scale) je skóre, které hodnotí stupeň vědomí u pacientů se závažným mozkovým poraněním. Hodnotí 3 oblasti: oči (spontánní reakce, reakce na zvuk, na tlak,

žádná reakce), verbální schopnost (orientovaný, zmatený, slova, zvuky, žádná reakce), motorická schopnost (schopnost vykonat pohyb na příkaz, schopnost lokalizovat podnět, normální flexe, abnormální flexe, extenze, žádná reakce) (Teasdale, 2014).

3.1.4 APACHE

APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) je skóre, které se využívá k ohodnocení zdravotního stavu u kriticky nemocných pacientů. Nejvíce používaná je druhá verze tohoto skóre, která zohledňuje 12 fyziologických parametrů (např. tělesnou teplotu, tepovou frekvenci, sérové hladiny sodíku a draslíku), věk a přidružené komorbidity. Určité hodnotě konkrétního parametru připadá určitý počet bodů. Jednotlivé body se sčítají, hodnoty se pohybují v rozmezí 0–71 bodů, vyšší hodnoty znamenají vyšší riziko úmrtí. APACHE skóre je považováno za zlatý standard pro hodnocení stavu pacientů na jednotkách intenzivní péče a je jedno z nejvíce používaných, především během prvních 24 hodin hospitalizace (Sekulic *et al.*, 2015).

3.1.5 SOFA

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment Score) bylo původně skóre navržené skupinou vědců pro Evropskou společnost pro intenzivní medicínu s cílem popsat stupeň orgánové dysfunkce u septických stavů. Avšak toto skóre se začalo používat za účelem posouzení orgánové dysfunkce u kriticky nemocných pacientů bez ohledu na příčinu. Skóre hodnotí šest hlavních orgánových systémů: (a) plíce, (b) srdce, (c) centrální nervovou soustavu, (d) ledviny, (e) játra a (f) srážlivost, vždy 1–4 body, tzn. že maximálně může být dosaženo 24 bodů. Toto skóre je na rozdíl od APACHE spíše používáno až v dalším průběhu léčby, většinou je během pobytu na jednotce intenzivní péče každodenně přepočítáváno (Sekulic *et al.*, 2015).

Mezi další skórovací systémy by patřily: SAPS III, MPM, MODS nebo LODS, které fungují obdobně na základě bodovacích systémů, liší se mezi sebou tím, jaké parametry při bodování zohledňují (Sekulic *et al.*, 2015).

3.2 Kriticky nemocný pacient – SIRS, polytrauma, seps

3.2.1 SIRS

SIRS, neboli syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systematic inflammatory response syndrome) je stav, při kterém se u pacienta vyskytují alespoň dvě z následujících kritérií: (1) tělesná teplota je vyšší než 38 °C nebo nižší než 36 °C, (2) hodnota srdečního tepu je vyšší než 90 tepů/min, (3) dechová frekvence je vyšší než 20/min nebo jsou přítomny známky hyperventilace, kde jsou hodnoty CO₂ nižší než 32 mmHg, (4) počet bílých krvinek je vyšší než 12 tis/μl nebo nižší než 4 tis/μl nebo je přítomno více než 10 procent nezralých neutrofilů. Při indikaci SIRS je nutné vyloučit ostatní faktory, jako například chemoterapie, které by také mohly způsobovat změny výše uvedených parametrů. Spouštěcí faktory pro SIRS mohou být infekce, traumata, tkáňová poranění, hemoragický šok, pankreatitida a další. Závažnou komplikací systémové zánětlivé odpovědi je rozvoj syndromu orgánové dysfunkce, včetně poškození plic nebo renálního selhání, nebo následně rozvoj syndromu multiorgánové dysfunkce, MODS (multiple organ dysfunction syndrome) (Bone *et al.*, 1992).

Správným výběrem umělé výživy a metodami nutriční farmakologie (využitím mediátorových, farmakologických a metabolických účinků nutričních substrátů) lze syndrom systémové zánětlivé odpovědi pozitivně ovlivnit (Zadák, 2008a).

3.2.2 Polytrauma

Pojem polytrauma byl poprvé použit přibližně před půl stoletím, v době, kdy se začal zvyšovat počet pacientů, kteří tuto diagnózu přežili. Pro tento pojem bylo navrženo množství různých definic, jako například: „alespoň dvě vážná poranění hlavy, hrudníku nebo břicha, jedno z nich spojené s velmi závažným poraněním,“ „jakýkoli pacient s dvěma nebo více závažnými poraněními,“ nebo „pacient se dvěma nebo více zraněními, z nichž jedno může být život ohrožující.“ V současnosti nejvíce rozšířené definice vycházejí stále z původní definice traumatu, a to, že se jedná o kombinaci zranění, která nese život ohrožující riziko. Problém ale je, že tyto definice jsou nedostatečně objektivní z hlediska kvantitativních měření. Pro zvýšení objektivity se doporučuje během hodnocení závažnosti traumatu využívat skóre ISS. Avšak ani doplnění původní definice o hodnocení na základě ISS nezajistí dostatečnou objektivitu. Z tohoto důvodu byl konán kongres v Berlíně, jehož

cílem bylo definici co nejvíce zpřesnit. Na základě výsledků dlouhých jednání bylo trauma definováno takto: (1) ISS je vyšší než 15 bodů, (2) v průběhu hodnocení dle AIS skóre je alespoň dvakrát dosaženo hodnoty 3 nebo více, (3) je přítomen alespoň jeden z následujících pěti patofyziologických faktorů: (a) hypotenze (systolický tlak krve je ≤ 90 mmHg), (b) bezvědomí (GCS ≤ 8), (c) acidóza (pH $\leq 7,35$), (d) koagulopatie PTT (Partial Tromboplastin Time) ≥ 40 sekund, nebo INR (International normalized ratio) $\geq 1,4$, (e) věk (≥ 70 let). Zatímco využití ISS jako jediného parametru by bylo mnohem jednodušší, bylo na kongresu vyhodnoceno, že zohlednění dalších fyziologických parametrů výrazně zvyšuje citlivost a specifitu hodnocení (Pape *et al.*, 2014).

Pacienti s hodnotou ISS ≥ 16 , bez přítomnosti dalších rizikových faktorů měli velmi vysokou šanci na přežití. Se zvyšujícím se počtem rizikových fyziologických faktorů došlo k téměř lineárnímu nárůstu rizika úmrtnosti (Graf 1). U pacientů majících současně všech pět rizikových faktorů bylo procento úmrtnosti 86 % (Paffrath *et al.*, 2014).

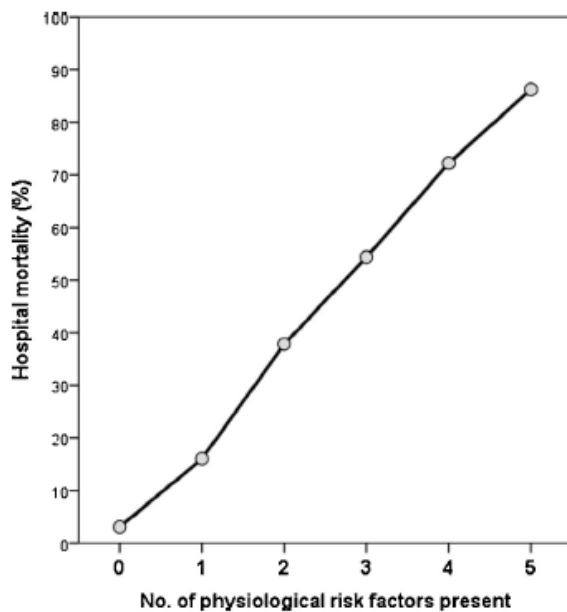


Fig. 2. Influence of number of risk factors present on hospital mortality in all patients with ISS ≥ 16 .

Graf 1 Vliv přítomnosti počtu rizikových faktorů na nemocniční úmrtnost u pacientů s ISS ≥ 16 (Paffrath *et al.*, 2014).

3.2.3 Sepsis

Pokud dojde k rozvoji SIRS v důsledku infekce, pak se jedná o stav, který je označován jako sepsis. Jinými slovy je sepsis systematická zánětlivá odpověď na akutní infekci pacienta.

Těžká sepsis je definována jako sepsis spojená s orgánovou dysfunkcí, hypotenzí nebo hypoperfúzí. Hlavní známka septické hypotenze je hodnota krevního tlaku pod 90 mmHg nebo hodnota, kdy je tlak snížen o 40 mmHg a více oproti běžné hodnotě bez dalších příčin hypotenze (např. kardiogenního šoku). Mezi projevy hypoperfúze se řadí laktátová acidóza, oligurie a akutní změna duševního stavu.

Septický šok je podmnožinou těžké sepsis. Je definován jako sepsí indukovaná hypotenze, přetrvávající i přes adekvátní doplňování cirkulujícího objemu pomocí infúzí, spolu s přítomností hypoperfúzních změn a orgánovou dysfunkcí. U pacientů, kterým jsou podány ionotropní nebo vasopresní látky, se nemusí vyskytovat hypotenze v době, kdy u nich dochází k manifestaci hypoperfúzních změn a orgánové dysfunkci. Přesto by byl stále stav těchto pacientů označován jako septický šok (Bone *et al.*, 1992).

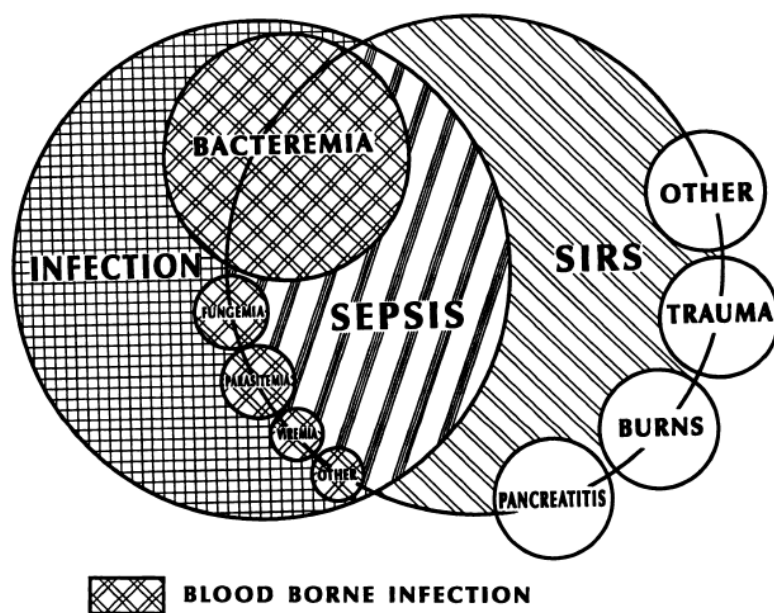


FIGURE 1. The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and infection.

Obrázek 1 Vztah mezi SIRS, sepsí, a infekcí (Bone *et al.*, 1992).

3.2.4 Dlouhodobé výsledky a kvalita života pacientů léčených na JIP: porovnání sepse a traumatu

Výsledkem studie, která srovnává procento přeživších a kvalitu života u pacientů se sepsí a traumatem, bylo, že u pacientů se sepsí se mortalita vyskytuje častěji než u pacientů s traumatem. To se týká jak mortality během hospitalizace, tak i mortality v následujících dvou letech života. Nicméně kvalita života je u obou skupin pacientů snižena srovnatelně. Z toho vyplývá, že parametry přežití a kvalita života jsou na sobě nezávislé. Avšak je nutné poznamenat, že se tyto dvě skupiny pacientů, pacienti s traumatem a pacienti se sepsí, lišily v některých počátečních parametrech. Lze totiž předpokládat, že ve většině případů pacienti s traumatem byli původně zdraví jedinci, kteří utrpěli vážné zranění a na oddělení JIP byli přijati v důsledku akutní, život ohrožující nehody. Naproti tomu pacienti se sepsí jsou často dlouhodobě chronicky nemocní pacienti. Ve skupině s traumatem výrazně převažovalo mužské pohlaví a bylo zde také více mladých jedinců. Aby bylo možné posoudit mortalitu v obou skupinách nezávisle na věku, byla provedena analýza přežití pomocí Cox modelu, což je statistická metoda vysvětlující vztah mezi přežitím pacienta a dalšími proměnnými. I po korekci dat pomocí této metodiky sepse jako vstupní diagnóza měla výrazný vliv na nemocniční úmrtnost. Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl v hodnotách APACHE II nebo v délce pobytu na jednotce intenzivní péče (Korošec Jagodic *et al.*, 2006).

3.3 Reakce organismu na stresovou situaci u kriticky nemocných pacientů

Akutní zánětlivá odpověď je univerzální reakcí, která doprovází trauma, popáleniny nebo infekci. Univerzálnost odpovědi byla poprvé zmíněna ve studiích Sira Johna Huntera, který zaznamenal, že výsledkem různých zranění je vždy podobná odpověď. Obojí, klinická a metabolická odpověď, jsou nedílnou součástí přirozené adaptace, která doprovází poranění a přispívá k rychlejšímu zotavení. Akutní zánětlivá odpověď má své pro i proti. Na jednu stranu může sloužit jako ochranný mechanismus, na druhou stranu však může organismus poškodit. Každá metabolická změna a buněčná reakce zaujímá během odpovědi své místo a je považována za významnou při překonávání poškození organismu. Pokud chceme přispět k podpoře imunitního systému nebo k obnovení struktury a funkce tkání prostřednictvím výživy, je důležitá nejen intenzita této podpory, ale i správné načasování.

Díky tomu můžeme pak snadněji dosáhnout cíle. Avšak v poslední době bylo zjištěno, že důležitou roli během odpovědi hraje individualita jedince. Zmíněná souhra jednotlivých součástí celkové odpovědi nemusí být zdaleka u konkrétního jedince ideální a může tak u něj přispět k morbiditě a mortalitě. Například prodloužená a významná ztráta tělesných bílkovin, chronické zvýšení plasmatických lipidů nebo narušení inzulínové tolerance mohou u jednotlivců přispět ke zhoršení nemoci. Cílem odpovědi je ale zajistit spíše přežití druhu než jednotlivce (Soeters and Grimble, 2009).

Metabolická odpověď na stres zahrnuje neuroendokrinní složku a složku imunitního systému – zánětlivou odpověď. Poznatky z poslední doby naznačují, že hormony uvolněné z tukové tkáně a z gastrointestinálního traktu mohou také hrát důležitou roli.

Neuroendokrinní odpověď je vyvolána v místě, které se nachází v blízkosti hypotalamu, v nukleus paraventricularis a locus coeruleus. Pokud je zaznamenán stresor a dojde k přenesení signálu do centrálního nervového systému, bude vyvolána typická odpověď, která povede k aktivaci sympatického nervového systému, hypotalamo-hypofyzární osy a později k zánětlivému procesu a imunitním a behaviorálním změnám. Zaznamenány a přeneseny mohou být různé stresory, např. poškození periferní tkáně při traumatu bude aktivovat aferentní nervy, hypoxemie nebo hyperkapnie podráždí chemoreceptory, hypovolemie způsobí aktivaci baroreceptorů, zánětlivé mediátory vyvolají odpověď mikrogliových buněk v mozku.

Sympatický nervový systém je součástí rychlé kontroly většiny vnitřních orgánů, ke které dochází přes aktivaci adrenergických receptorů. Po jakémkoli stresovém podnětu dochází k okamžitému uvolnění acetylcholinu ze zakončení pregangliových vláken sympatiku, následně pak dojde ke stimulaci tvorby a vyplavování katecholaminů (noradrenalinu). Z dřene nadledvin se uvolňuje adrenalin do krve.

Aktivace hypotalamo-hypofyzární osy vede k uvolnění adrenokortikotropního hormonu, hormonu stimulujícího štítnou žlázu, růstového hormonu, folikuly stimulujícího hormonu a luteinizačního hormonu adenohipofýzou. Cirkulující hladiny hormonů uvolněných periferními žlázami jsou sníženy v rámci odpovědi na tyto hypofyzární faktory, s výjimkou kortizolu. Během chronické fáze jsou plazmatické hodnoty jak hypofyzárních, tak periferních hormonů sníženy. Během chronické fáze přetrvává periferní rezistence na růstový hormon, inzulín, tyroidální hormon a kortizol. Tyto hormonální změny budou dále detailněji uvedeny v kapitole 3.4. V poslední době se poukazuje také na to, že

adipocytokiny uvolněné z různých buněk tukové tkáně, včetně leptinu, resistinu a adiponektinu, mohou přispívat k metabolickým změnám souvisejícími se sepsí. Pozornost je také soustředěna na hormony uvolňované v trávicím traktu. Poslední data uvádějí, že cirkulující hladiny ghrelinu jsou většinou sníženy, zatímco hladiny cholecystokininu a peptidu YY jsou zvýšeny. Tyto změny jsou dávány do souvislosti s anorexií, což je charakteristický rys v adaptaci na stres. Metabolické změny spojené s adipokininy a gastrointestinálními hormony se liší s ohledem na klinické okolnosti (Preiser *et al.*, 2014).

Klinicky je odpověď charakterizována zánětem, anorexií, imobilitou, zvýšenou cévní propustností, jež vede k edémům, vazodilatací vedoucí ke sníženému krevnímu tlaku, tachykardií a zvýšenému srdečnímu výdeji. Z metabolického hlediska dochází ke zvýšenému obratu proteinů, lipidů a glukózy v rámci celého organismu (Soeters and Grimble, 2009).

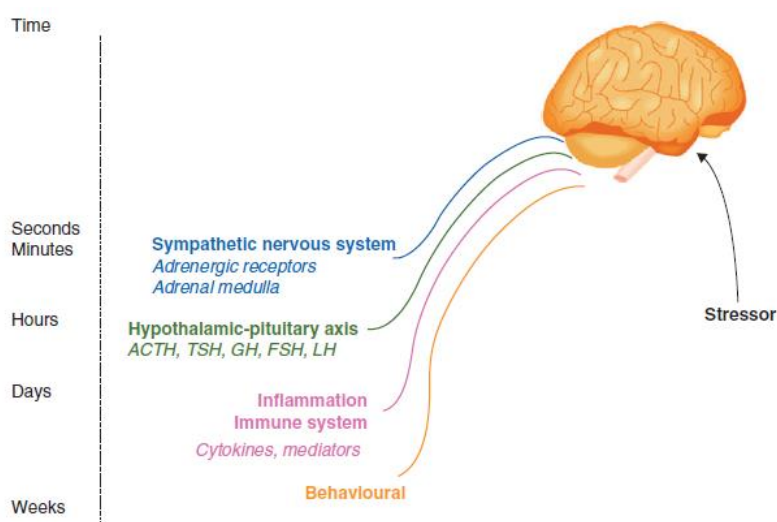
Zánětlivá složka je částečně regulována na úrovni centrálního nervového systému, skrz cytokiny a zánětlivé mediátory. Imunitní odpověď zahrnuje dvě složky imunitního systému – nespecifickou, vrozenou a specifickou, získanou imunitu. Specifická imunita je rozdělena na humorální a buněčnou složku, zahrnuje uvolnění protilátek a cytokinů. Tyto cytokiny mohou narušit některé fyziologické funkce. Například tumor nekrotizující faktor, interleukin 1 (IL-1) a interleukin 6 (IL-6) hrají stěžejní roli v metabolických změnách souvisejících se sepsí. Kromě typických klinických příznaků sepse (jako je horečka, letargie) tyto cytokiny také indukují hmotnostní úbytek, proteolýzu a lipolýzu. Navíc tyto cytokiny spouští anorexii na úrovni hypotalamu. Několik dalších metabolických efektů je nepřímo způsobeno cytokiny skrz aktivaci ostatních buněk. Nový přístup pro lidskou imunologickou odpověď na vážné zranění je založen na genové expresi, která je vyvolána leukocyty. Časná genomická odpověď leukocytů vyvolá odezvu, která vede k zvýšení exprese genů souvisejících se systematickou zánětlivou vrozenou imunitou a ke kompenzační protizánětlivé odpovědi. Současně dochází k potlačení genů zahrnujících získanou imunitu (Preiser *et al.*, 2014).

Cirkulující bílé krvinky u septických pacientů mají ve svém jádře vysoké hladiny aktivovaného faktoru kappa B (NF κ B). Transkripční faktor, který podporuje expresi mnohých genů spojených se zánětem a hladinami aktivovaného NF κ B, byl zvýšený u pacientů, kteří zemřeli. Patofyziologického procesu, který doprovází kritický stav, se účastní i některé další mediátory. Například prostaglandin E₂ je součástí sepse, popálenin a

dalších kritických stavů, zatímco leukotrien B₄ a oxidanty uvolněné neutrofilů jsou zahrnuty při akutní dechové tísní (Calder, 2007).

Nekontrolovatelný oxidativní stres, definovaný nerovnováhou mezi vznikem reaktivních forem kyslíku a hladin antioxidantů, hraje pravděpodobně důležitou roli. Akutní zánět, ischemicko-reperfúzní poškození, hypoxie a hyperoxie jsou součástí tohoto fenoménu. Přispívají k němu zvýšením produkce reaktivních forem kyslíku, spotřebou zásob antioxidantů, nebo obojím. Oxidativní stres zvyšuje zánětlivou odpověď, která dále zvýší produkci reaktivních forem kyslíku, vznikne tak začarovaný kruh. Výsledná nerovnováha mezi reaktivními formami kyslíku a obrannými mechanismy antioxidantů způsobuje závažné poškození základních struktur, jako jsou proteiny, lipidové membrány, sacharidové struktury a DNA, což vyžaduje následnou reparaci. Mnohé studie již ukázaly přítomnost oxidativního stresu během šoku, po srdeční zástavě, nebo během akutní dechové tísně s úměrným vztahem mezi rozsahem oxidativního stresu a závažností stavu (Preiser *et al.*, 2014).

Mnohé změny vyskytující se během akutní stresové odpovědi mohou být vyhodnoceny jako nedostatek konkrétních živin, například snížení plazmatických koncentrací albuminu, zinku, železa, vitamínů A a D. Avšak tyto změny nesouvisí s malnutricí, ale jsou pouhým typickým projevem odpovědi (Soeters and Grimble, 2009).



Obrázek 2 Časová osa metabolické odpovědi na stres. ACTH (adrenokortikotropní hormon), TSH (hormon stimulující štítnou žlázu), GH (růstový hormon), FSH (folikuly stimulující hormon), LH (luteinizační hormon). Kurzýva značí uvolněné mediátory nebo fenotypické změny (Preiser *et al.*, 2014).

3.3.1 Lokální odpověď na poranění

Bezprostředně po tkáňovém poranění se krevní elementy extravazací dostávají z krve do poraněné oblasti. Krvácení se zastavuje na základě vazokonstrikce, dochází ke koagulaci vznikající v důsledku srážení krevních destiček s fibrinem. Vazoaktivní aminy zvyšují cévní propustnost pro neutrofilů, destičky, tekutinu a bílkoviny, které tak mohou pronikat do poraněné oblasti. Tento proces se klinicky projeví jako edém. Po iniciální fázi vazokonstrikce dochází k vasodilataci navozené oxidem dusnatým, jenž zvyšuje dostupnost substrátů a kyslíku ve tkáních. Několik růstových faktorů je uvolněno destičkami, jako například růstový hormon odvozený z krevních destiček (PDGF, platelet derived growth factor) nebo transformační růstový faktor- β (TGF β , transforming growth factor- β). Tyto faktory dále přitahují neutrofilů a zahajují zánětlivý proces. K indukci procesu také přispívají prozánětlivé cytokiny (tj. tumor nekrotizující faktor a interleukin-1), jejich funkci po dvou dnech přebírají makrofágy. Tyto buňky společně odstraňují nečistoty a bakterie z místa poranění, uvolňují růstový faktor, indukují uspořádání kapilární sítě a reorganizaci extracelulární matrix. V tomto reparačním procesu se také významně uplatňuje slabý induktor apoptózy ze skupiny tumor nekrotizujícího faktoru (TWEAK, TNF-like weak activator of apoptosis). Přibližně po třech dnech dochází k tzv. proliferační fázi, do poškozené oblasti se dostávají fibroblasty a začíná se tvořit kolagen. Přibližně po třech týdnech dochází ke zpomalení tohoto procesu. K dosažení úplné remodelace tkání ale dochází až po několika měsících. Pokud však aktivita TWEAK překročí určitou hranici, nemusí být dosaženo prospěchu remodelační fáze, naopak se může objevit nežádoucí chronický zánět. Jak již bylo zmíněno na začátku tohoto odstavce, aby mohlo dojít k procesu uzdravení, je nutná zvýšená propustnost, která je nezbytná pro prostoupení buněk, tekutiny a proteinů do intersticia (Soeters and Grimble, 2009).

3.3.2 Systémová odpověď na poranění

U závažných zranění se proces, který probíhá v poraněné oblasti, objevuje v určité míře i v ostatních částech těla. Při závažném traumatu nebo těžké infekci vzrůstá kapilární permeabilita, a proto neutrofilů, tekutina a proteiny mohou pronikat do intersticia, kde způsobují edém a intravaskulární dehydrataci. Otázkou je, zda zánětlivý proces objevující se ve tkáních, které nejsou primárně poškozené nebo infikované, má pozitivní efekt. Též není znám význam vedlejších produktů zánětlivé odpovědi, které vznikají v primárně poškozené oblasti. Neví se totiž, zda jsou tyto produkty bez dalšího využití, mají škodlivý vliv, anebo

naopak slouží jako signální mechanismus pro ostatní orgány. V případě, že by produkty byly využívány jako signály pro ostatní orgány, přispívaly by pravděpodobně k navození adekvátní reparační odpovědi. Během systémové odpovědi dochází k extravazaci neutrofilů a makrofágů a zvýšenému úniku plasmatických proteinů jako CRP (C-reaktivní protein), albumin a ceruloplasmin do intersticia. Tyto proteiny jsou díky svým „scavengerovým“ schopnostem vhodné pro reparaci poškození způsobeného kyslíkovými radikály a produkty peroxidace lipidů. U akutního traumatu nebo závažné infekce, jako je sepse, je nutné doplnit v prvních 48 hodinách 5–10 l tekutiny, aby došlo k udržení intravaskulárního objemu, srdečního výdeje a orgánového prokrvení. Vzniklá vazodilatace je pravděpodobně adaptací na sníženou schopnost tkání využít kyslík a substráty. Vasodilatace a zvýšený srdeční výdej zvýší přísun těchto substancí, což umožní dostatečný příjem kyslíku a substrátů tkáněmi i v případě, že frakční míra extrakce je zmenšená. U lehčích zranění může být únik tekutin do poraněné oblasti a okolí v intersticiu částečně kompenzován vazokonstrikcí a tekutinovým přesunem z buněk do extracelulárního kompartmentu. U závažných poranění a zánětu je vazodilatace nápadnější. Vyžaduje zvýšený intravaskulární objem, kterého může být dosaženo pouze resuscitací a který vede, i v případě, že žádné erythrocyty nebyly ztraceny, k diluční anémii. Vzrůst extracelulárního a extravaskulárního objemu vede k významnému poklesu albuminu i ostatních krevních elementů v plazmě, protože dochází k rozdělení objemu těchto substancí. Elementy v plazmě se během zánětu neustále snižují. Jejich pokles se plně neshoduje s jejich zvýšením v distribučním objemu. Je vysoce pravděpodobné, že elektrolytový posun intra/extracelulárních gradientů významně vyústí a odráží snížení membránového potenciálu, objevujícího se u závažných onemocnění a traumatu. Závažný edém, který se rozvíjí, zakrývá svalovou ztrátu, která se u kriticky nemocných pacientů často objevuje. Pokud závažnost nemoci přetrvává, tak se tato svalová ztráta po uplynutí 10–14 dní stává závažným problémem. Ačkoliv trauma a sepse vyvolávají podobné odpovědi, odpověď po sepsi je významně závažnější, což se odráží významnějším zvýšením srdečního výdeje, nebo větším edémem.

Traumatický stav je spojený s neuro-endokrinní odpovědí vyvolávající zánětlivou odpověď v celém organismu. Závažná infekce zasahuje dokonce významněji funkci orgánů vzdálených od místa primární infekce, včetně trávicího ústrojí. Endotoxiny vyvolávají zánětlivou odpověď ve všech tkáních, která je charakterizovaná zvýšenou kapilární propustností imunitních buněk a proteinů a aktivací T-lymfocytů. V trávicím traktu to vede

ke zhoršenému trávení a absorpci. Indukce cytokinové kaskády také snižuje peristaltiku. Kombinace těchto jevů snižuje úspěšnost umělé enterální výživy.

U závažných infekcí nebo traumat se zdá, že veškeré úsilí organismu směřuje k rozvoji adekvátní odpovědi a není zde potřeba pohybu ani příjmu potravy, což je pravděpodobně až jako sekundární priorita, která by ohrozila zotavení.

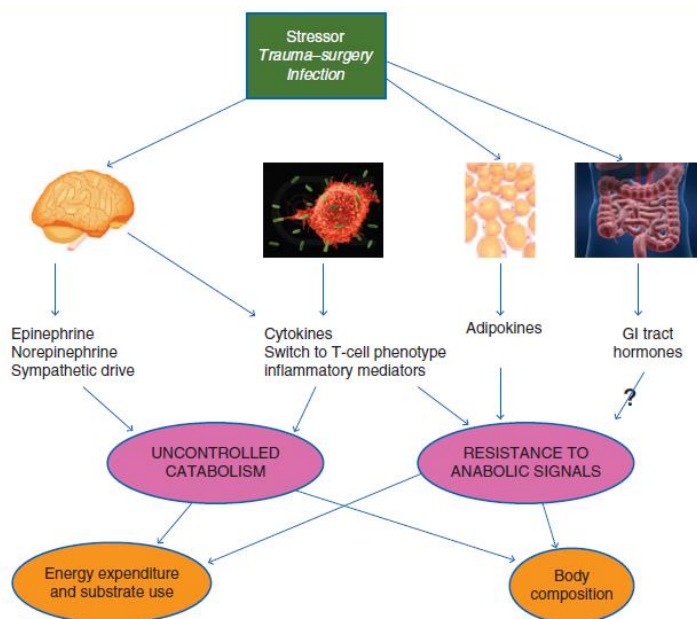
Význam horečky u zánětlivé odpovědi není přesně znám. Prozánětlivé cytokiny uvolněné během traumatu nebo infekce jsou známy tím, že ovlivňují termoregulační centrum v hypotalamu. Zvyšování teploty u experimentálních endotermních zvířat nakažených infekcí má pozitivní vliv na přežití, zatímco farmakologická inhibice zvýšení teploty je známá zvýšením mortality. Stejně tak se zlepšuje přežití infikovaných endotermních živočichů, pokud jsou umístěny do okolí se zvýšenou teplotou. Mechanismus přežití zahrnuje několik aspektů imunitní odpovědi, jako je proliferace a cytotoxicita lymfocytů, migrace leukocytů a aktivita prozánětlivých cytokinů. Termická kontrola lymfocyt-endoteliální adheze a extravazace pravděpodobně přispívá k imunitní protekci a k přežití hostitele zesílením přístupu lymfocytů k periferním lymfoidním orgánům (Soeters and Grimble, 2009).

3.3.3 Metabolické důsledky

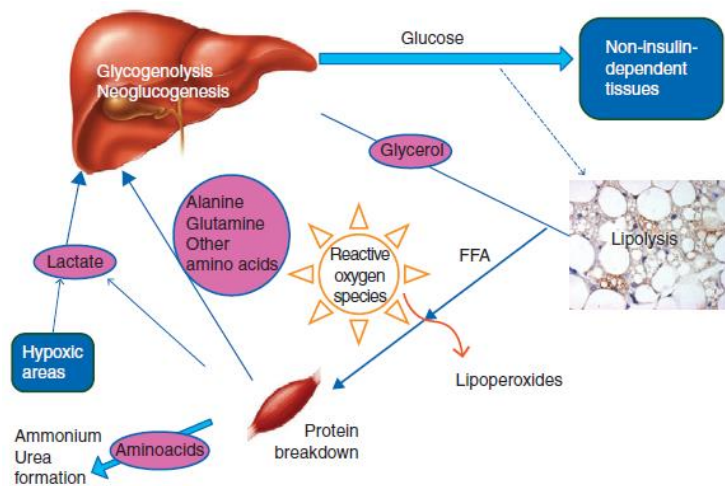
Poslední společná cesta metabolické odpovědi na stres zahrnuje nekontrolovatelný katabolismus a rozvoj rezistence na anabolické signály, včetně inzulínové rezistence. K tomuto procesu dochází za účelem dodání energetických substrátů přednostně životně důležitým tkáním. Proto je inzulínová rezistence považována za adaptivní mechanismus, díky kterému dochází k zajištění vhodného množství glukózy životně důležitým orgánům. Tyto orgány při stresových podmínkách nemohou využít energii z ostatních substrátů, zvýšená potřeba glukózy tedy vede k (1) neschopnosti potlačit produkci glukózy játry a (2) neschopnosti snížit utilizaci glukózy na periférii inzulínem. Rozsah inzulínové rezistence koreluje se závažností poškození. Inzulínová rezistence vychází z narušení postreceptorových signálů pro inzulín a z down regulace glukózového transportéru v kostní a tukové tkáni. Navzdory sníženému vychytávání glukózy v důsledku narušeného využití inzulínu, dochází brzy ke zvýšení vychytávání glukózy v celém organismu, a to primárně vlivem cytokiny navozené upregulace GLUT-1. Složitost metabolické odpovědi je dále zesílena současně se zvyšující se prevalencí obezity. Také nutriční podpora může částečně ovlivnit metabolickou odpověď na stres. Metabolická odpověď se tedy může

odvíjet od toho, zda je jedinec podvyživený nebo naopak překrmovaný. Nepřímo také od rozsahu zánětlivého procesu, který vlivem výživy může být podněcován nebo naopak oslabován. K metabolickému stresu přispívá předoperační hladovění, ztráta energie a proteinů po krvácení, hemofiltraci, gastrointestinální dysfunkce a jiné. Některé hormony uvolněné v časně fázi z endokrinních žláz, jako je noradrenalin nebo adrenalin, kortizol, tyreoidální hormony a glukagon, jsou spojeny s hypermetabolismem cíleným na přežití. Zatímco pozdější změny, s poškozenou produkcí nebo zvýšenou rezistencí, nebo obojím, jsou pravděpodobně více cílené na dlouhodobou ochranu organismu. Tyto pozdější změny mohou být teoreticky spojeny s mitochondriálními změnami, s určitým typem hibernace a zastavením nadměrné orgánové funkce. Některé z těchto hormonálních změn však mohou být nevhodné a mohou zvýšit orgánovou dysfunkci, oslabit imunitní systém a tak přispět k mortalitě.

K oxidativnímu stresu dochází v organismu v okamžiku, kdy převažuje produkce volných radikálů nad antioxidanty. Mitochondrie jsou orgány, které s oxidativním stresem úzce souvisí. Předpokládá se, že během fyziologické oxidativní fosforylace se 1 % kyslíku spotřebuje na produkci reaktivních forem kyslíku. Jednou ze základních funkcí mitochondrie je energetická produkce. Při sepsi často dochází ke snížené funkci mitochondrií za účelem snížit bazální metabolismus ve smyslu hibernace. Během závažného stresu, jako je septický šok nebo srdeční zástava, dochází k poškození mitochondrií v důsledku oxidativního stresu, což vede k poškození mitochondriální DNA. Rozsah mitochondriální dysfunkce koreluje s prognózou při sepsi. Je zajímavé, že schopnost regenerace mitochondrie v časně fázi biogeneze souvisí s lepší funkcí, z čehož pravděpodobně vyplývá kritická role mitochondrie při překonávání buněčného zranění (Preiser *et al.*, 2014).



Obrázek 3 Různé úrovně metabolické odpovědi na stres. Vlivem působení stresoru (zelený obdélník) jsou aktivovány orgány / orgánové soustavy. Mediátory jsou uvolňovány pod vlivem aktivace a zvýší se katabolismus a bude vyvolána rezistence na anabolické faktory (růžové ovály), výsledkem budou změny v energetickém výdeji, v typu využívaných substrátů ve složení organismu (oranžové ovály) (Preiser et al., 2014).

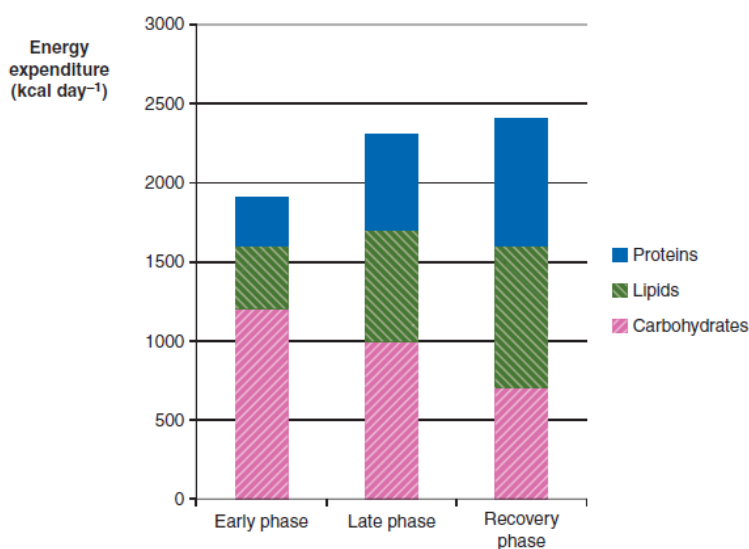


Obrázek 4 Metabolické změny během stresu. Játra produkují velké množství glukózy, z glykogenózy a neoglukogenózy. Glukóza bude převážně využita na inzulínu nezávislými orgány, zatímco lipolýza se objeví v tukové tkáni a proteolýza ve svaloch. Volné mastné kyseliny uvolněné lipolýzou jsou vysoce citlivé k peroxidaci reaktivními formami kyslíku (ROS) masivně uvolňovaných po stresem navozené mitochondriální dysfunkci. Glycerol uvolněný z lipolýzy bude v játrech přeměněn na glukózu. Svalová proteolýza uvolní aminokyseliny, které budou recyklovány na glukózu (především alanin a glutamin) nebo degradovány na ureu nebo amoniak. Laktát vzniklý v oblastech chudých na kyslík se využije v játrech pro tvorbu glukózy v procesu zvaném Coriho cyklus (Preiser et al., 2014).

3.3.4 Klinické důsledky

Klinické následky metabolické odpovědi na stres zahrnují širokou škálu aspektů. Dochází ke změnám rychlosti metabolických procesů a odlišnému využití makronutrientů v porovnání s fyziologickým stavem. Významný je rozvoj stresové hyperglykémie a svalové ztráty. Přítomné jsou změny týkající se celkového složení a chování organismu.

Energetický výdej: Během fáze krátce po inzultu je obvykle energetický výdej nižší než před inzultem. Během pozdější fáze se zvyšuje na hodnoty vyšší, než které byly před inzultem. Během chronické fáze kriticky nemocných jsou změny energetického výdeje méně typické. Vzhledem k časovým změnám je extrémně těžké předpovědět energetický výdej během kritického stavu. Energetický výdej totiž není ovlivněn pouze několika fyziologickými faktory (jako je horečka, hypotermie, změny srdečního tepu, třes, agitace), ale také terapeutickými intervencemi, jako jsou sedativní látky, neselektivní betablokátory a ochlazování. Proto přímé měření energetického výdeje nepřímou kalorimetrií nemůže být nahrazeno rovnicemi, avšak význam přesné znalosti energetického výdeje k navržení kalorických potřeb u lůžkových pacientů je stále debatován (Preiser et al., 2014).



Graf 2 Ilustrativní příklad energetického výdeje a využití jednotlivých typů substrátů během časně, pozdní a zotavovací fáze. Sacharidy (růžová), lipidy (zelená), proteiny (modrá) (Preiser et al., 2014).

Využití energetických substrátů: Obecným rysem stresu je ztráta kontroly nad využitím substrátů. Jinými slovy, využití substrátů u zdravých jedinců je do značné míry určeno složením stravy a dobou, která uplynula od posledního příjmu. Naproti tomu v době kritického stavu je využití energetických substrátů většinou určeno využitím endogenních

zásob. K uvolnění těchto zásob dochází pod vlivem různých, nejen hormonálních změn, které byly zmíněny výše. Během kritického stavu je metabolismus makronutrientů změněn na několika úrovních, včetně absorpce potravy v gastrointestinálním traktu, intracelulárního intermediárního metabolismu a oxidace substrátů. V časně fázi je oxidace sacharidů, v porovnání s lipidy a proteiny, zvýšena. Později dochází ke snížené utilizaci glukózy, zvýšenému obratu tuků a ztrátě svalových a viscerálních proteinů. Tento proces je označován v anglosaské literatuře jako wasting syndrom. Negativní dusíkatá bilance – poukazující na zvýšený rozklad bílkovin – je konečným výsledkem, i v případě, že dochází ke zvýšené jaterní syntéze proteinů. Svaly tedy mohou ztratit aminokyseliny ve prospěch jater. Tyto změny jsou těžce přístupné jakékoli vhodné intervenci, která by docílila zvýšení proteinové syntézy a oslabení lipogeneze. Pokud dojde ke zvýšenému příjmu dusíku, zatímco kalorické zatížení zůstane nezměněno, nebo je změněno pouze ve složení dusíkatých složek, dodání základních aminokyselin by mohlo být neadekvátní. V obou případech se sníží utilizace proteinu a zvýší se produkce urey (Preiser et al., 2014).

Sacharidy: Glukóza je preferenční energetický substrát využívaný během kritického stavu a je možné z ní získat 2 molekuly ATP během anaerobní glykolýzy a 36 molekul ATP v Krebsově cyklu v případě, že je mitochondrie plně funkční. Na úrovni celého organismu zahrnují změny v metabolismu sacharidů rychlou spotřebu glykogenních zásob, následovanou vysokou produkcí endogenní glukózy z laktátu, glycerolu a alaninu v játrech, ledvinách a střevní tkáni. Jak dojde ke zvýšenému obratu glukózy, zvýší se i plazmatické koncentrace glukózy, což vyústí v typickou stresovou hyperglykémii. Zatímco neoxidativní metabolismus (například syntéza glykogenu) je narušen, oxidativní glukózový metabolismus je brzy regulovaný ke zvýšení. Dochází také ke změnám trávení sacharidů, které jsou součástí potravy. U zdravých jedinců jsou dlouhé molekuly polysacharidů rozštěpeny na oligosacharidy enzymem amylázou a následně oligosacharidy dále štěpeny enzymy, které se nachází ve sliznici střeva. U kriticky nemocných pacientů může být aktivita jednoho z těchto enzymů, laktázy, inhibována, což vede ke snížené absorpci enterálně podaných sacharidů (Preiser et al., 2014).

Stresová hyperglykémie: Etiologie hyperglykémie u diabetu mellitu druhého typu je kombinací inzulínové rezistence a poškozenou sekrecí beta buněk. Rozvoj stresové hyperglykémie zahrnuje komplexní souhru hormonů, jako jsou katecholaminy, růstový hormon a kortizol, ale i cytokinů, což vyústí v excesivní jaterní produkci glukózy (z glukoneogeneze a glykogenolýzy) a inzulínovou rezistenci. Zvýšená jaterní syntéza

glukózy se zdá být nejdůležitějším faktorem stresové hyperglykémie. Mnohé studie potvrzují přítomnost vztahu ve tvaru U mezi hodnotou krevní glukózy a výstupem. Nízké, ale i vysoké hodnoty glukózy v krvi jsou spojeny se špatným výstupem. Dle některých studií je glykemická hodnota v rozmezí 5.5.–6.1 mmol/l spojována s nejnižší mortalitou, avšak existují i studie s jinými závěry. Otázkou „vhodného“ rozmezí glykémie se bude podrobněji zabývat kapitola 3.5.4 (Preiser et al., 2014).

Využití laktátu jako alternativního substrátu: Změna laktátového metabolismu je jednou z prominentních složek metabolismu při stresové odpovědi. Laktát je fyziologický substrát vzniklý z pyruvátu během glykolýzy. Při stabilních podmínkách je produkce laktátu a jeho eliminace v rovnováze, v rozmezí 1200–1500 mmol/den, což vede ke stabilní koncentraci laktátu v krvi 0,8–1,2 mmol/l. Většina orgánů, s výjimkou těch, které nemají mitochondrie, současně uvolňují a přijímají laktát. Ve výsledku tedy bude celkový tok laktátu záviset na rozdílu mezi uvolněním a přijetím a bude se lišit u jednotlivých orgánů a záviset na jejich energetickém stavu. Za stabilních podmínek mozek, svaly a trávicí trakt produkují laktát, zatímco játra jsou zodpovědná za více než 70 % laktátové clearance. Koncentrace laktátu v plazmě a obrat laktátového metabolismu jsou často chaotické. Koncentrace laktátu v plazmě indikuje okamžitou rovnováhu mezi celkovou produkcí laktátu v organismu a celkovou clearance. Laktátová koncentrace může být v normálním rozmezí, zatímco obrat laktátového metabolismu může být normální, vysoký nebo nízký, v případě, že mezi produkcí a clearance je ustanovena rovnováha. Laktát je fyziologický intermediární energetický substrát. Coriho cyklus (přeměna laktátu na glukózu) potvrzuje možnost využití laktátu jako vhodného substrátu pro poskytnutí užitečného paliva orgánům v různých stresových situacích. Například červené krvinky nemají mitochondrie, a tak produkují ATP pouze skrz anaerobní glykolýzu vedoucí k produkci laktátu, později metabolizovaného na glukózu v játrech za přítomnosti kyslíku. Data potvrzují, že k těmto změnám dochází během stresových podmínek a že laktát je užitečný, možná přímo nezbytný substrát, využívaný orgány a tkáněmi během energetické krize. Laktát je důležitým palivem pro srdce a mozek. V klidovém stavu srdce využívá 60–90 % energie z beta oxidace mastných kyselin. Avšak v případě hypoxie, jako je myokardiální ischemie, zvýšená spotřeba kyslíku nebo snížený přísun kyslíku, se za účelem zisku ATP metabolické cesty posunou směrem k preferenčnímu využití oxidace sacharidů. Úloha laktátu jako myokardiálního paliva byla experimentálně potvrzena během septického a hemoragického šoku (Preiser et al., 2014).

Lipidy: Využití lipidů jako energetického substrátu je relativně méně zvýšené v porovnání se sacharidy, během časně fáze kritického stavu. Konverze lipidů na ATP vyžaduje větší množství kyslíku a plně funkční mitochondrie. Tyto podmínky jsou těžko splnitelné v časném stádiu poranění, kdy dochází ke tkáňové hypoxii a mitochondriální dysfunkci. Tyto změny vysvětlují, proč zvýšení v poměru lipidů nevyústí ve vyšší lipidovou oxidaci. Navíc endogenní triglyceridy uchovávané v tukové tkáni a exogenní triglyceridy uvolněné z chylomikronů nebo jiných lipoproteinů jsou hydrolyzovány, dochází k uvolnění volných mastných kyselin a glycerolu do krevního oběhu. Tento proces probíhá bez ohledu na množství poskytnutí exogenních lipidů. Zvýšení lipolýzy nemůže být efektivně inhibováno ani infúzí sacharidů. Během akutní fáze je zvýšená produkce lipidové peroxidázy, která také přispívá k orgánovému poškození. Později může být oxidace volných mastných kyselin zvýšena v periferních tkáních, zatímco v játrech jsou tyto kyseliny konvertovány na ketolátky nebo re-esterifikovány na triglyceridy a uvolněny do krevního oběhu jako lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL), což souvisí s narušením vylučování VLDL. Hodnoty volných mastných kyselin v plazmě jsou u kriticky nemocných pacientů zvýšeny během několika prvních dní. Celkově je metabolismus lipidů zvýšený, ačkoliv kompletní oxidace může být dosaženo pouze ve tkáních, ve kterých jsou mitochondrie plně funkční. Syntéza a obrat cholesterolu jsou poškozeny (Preiser et al., 2014).

Proteiny: Za normálních podmínek jsou proteiny neustále rozkládány a nahrazovány, jedná se o vysoce selektivní a těsně regulovaný proces. Naproti tomu při stresu dochází k významně zvýšenému rozkladu proteinů a významně zvýšené rychlosti proteinové syntézy pod vlivem hormonů a zánětlivých mediátorů. Většina intracelulárních proteinů je degradována přes aktivaci ubiquitin-proteasomové cesty. V řadě enzymatických reakcí ubiquitin značí proteiny, které mají být degradovány. Jakmile je protein označen, je rozpoznán proteasomem. Protein se rozplétá a je vpraven do centrálního jádra proteasomu, kde je rozbit na jednotlivé peptidy. Stresový metabolismus je charakterizovaný nadměrnou aktivitou ubiquitin-proteasomové cesty, která způsobuje excesivní degradaci proteinů a svalového úbytku. Celkově velké zvýšení proteinové degradace je částečně vyrovnáváno zvýšenou syntézou zánětlivých mediátorů. Aminokyseliny uvolněné během degradace proteinů budou buďto znovu využity neoglukogenními orgány, to se týká nejvíce alaninu a glutaminu, nebo oxidovány a poskytnou ureu a amoniak jako odpadní produkt. Dusíkatá rovnováha bude negativní, odráží tak rozdíl mezi rychlostí rozpadu a rychlostí syntézy. Studie zabývající se složením těla ukazují, že každý den může být ztraceno až 5 % svalové hmoty. Kosterní svaly tak budou rychle vyčerpány. Tyto ztráty jsou spojeny s významným

úbytkem svalů, což je jeden z hlavních problémů u pacientů na jednotce intenzivní péče. Jedná se o jeden z nejvíce devastujících následků stresové metabolické odpovědi. Významný problém u pacientů s prodlouženým pobytem na jednotce intenzivní péče je slabost, a to dokonce i značnou dobu po propuštění. Herridge *et al.* ve své studii pozorovali u pacientů přeživších syndrom akutní dechové tísně, že svalový úbytek a slabost přetrvávaly až pět let po propuštění pacientů z jednotky intenzivní péče. Ztráta svalové funkce a objemu, proximální slabost a únava jsou nejčastější dlouhodobé komplikace u pacientů, kteří vyžadovali prodlouženou mechanickou ventilaci (Preiser *et al.*, 2014).

Jak již bylo zmíněno, proteinové změny v organismu ústí v negativní dusíkatou bilanci, což odráží ztrátu svalového proteinu. Toto je zřejmé po zotavení z epizody akutní fáze nemoci: celková tělesná hmotnost se snižuje a začíná být viditelná atrofie svalstva i v případě, že pacient dostával adekvátní výživu. Racionální zhodnocení událostí nastávajících po akutním traumatu vede k závěrům, že svalová atrofie, která se objevuje po traumatu, je logická a nezbytná. To vyplývá z pozorování traumatizovaných divokých zvířat v jejich přirozeném okolí, přičemž byly významné především tři charakteristické rysy. Za prvé, zvíře vyhledá schované místo a sníží mobilitu. Druhým zarážejícím charakteristickým jevem je anorexie, která nevzniká jen jako pouhý důsledek neschopnosti obstarat si potravu, ale je přítomná i v případě, kdy je snadná dostupnost potravy zajištěná. Za třetí, u zvířete dochází ke katabolickému stavu, který se odráží ve ztrátě váhy, související s významnou ztrátou svaloviny. V případě, že trauma není rozsáhlé, poškozená oblast se uzdraví, zvíře začne jíst a nabyde znovu svalovou hmotu a funkci. Za těchto okolností přispívá hladovění ke ztrátě tělesné hmotnosti, protože metabolismus a energetický výdej potřebuje být podpořen ze substrátů z endogenních zásob. Avšak ztráta chuti k jídlu a ztráta svalové hmoty, které se objevují jako výsledek traumatu a infekce, mají v podstatě odlišný efekt na organismus v porovnání s hladověním za fyziologického stavu. Je dobře známo, že během prostého hladovění, což znamená hladovění, které není doprovázeno stresem nebo traumatem, dochází k úbytku hmoty u všech orgánů. Naproti tomu v traumatizovaném stavu jsou katabolické pouze některé orgány, konkrétně svaly, kůže nebo kosti. To platí za předpokladu, že pojem katabolický je definovaný tak, že proteinová syntéza ve tkáních je menší než proteinová degradace. Dochází také k úbytku tukové tkáně, neboť ta poskytuje množství substrátů pro uspokojení energetických požadavků. Aby byla umožněna tkáňová reparace, v poranění nebo fraktuře musí naopak probíhat anabolický proces. Dokonce i tvorba hnisu může být považována za anabolický proces, protože zahrnuje fagocyty a bílé krvinky. Podobně je anabolických i několik dalších částí imunitního systému.

U experimentálních zvířat bylo pozorováno, že v játrech a slezině dochází k akumulaci proteinu (Soeters and Grimble, 2009).

3.3.5 Buněčná odpověď na poranění

Změny, ke kterým dochází po traumatu a během chronické nemoci nejsou limitovány pouze na intermediární metabolismus, ale zahrnují také stimulaci imunního systému, utváření buněk imunitního systému a utváření endotelových buněk a fibroblastů. Je inhibována tvorba červených krvinek, avšak význam této inhibice je nejasný. Ačkoliv se u některých pacientů může vyskytnout nedostatek železa nebo malnutrice, cytokiny jako IL-6 a TNF- α jsou známy svým supresivním působením na erytropoézu. Dochází pravděpodobně k potlačení funkce erythropoetinu a inhibici erythropoetin stimulujících faktorů. Bylo navrženo, že deficit železa by neměl být suplementován, protože by suplementace mohla zesílit infekci a projevit se dalšími poškozujícími vlivy na organismus. Stejně tak i transfúze krve je odkládána co nejdéle, protože by mohla zvýšit riziko rozvíjející se infekce. Zatím ale není jasné, zda udržování anémie má svůj užitečný smysl. Bylo zjištěno, že u lidí trpících malárií se anémie po suplementaci železem příliš nezlepší, zatímco závažnost malárie se zvyšuje. Ačkoliv se ukazuje, že anémie snižuje zánětlivou aktivitu, není potvrzeno, že zlepšuje závažnost malárie jako takové. Jedna z hypotéz je, že při nemoci vzniká kompromis mezi složkou, která zajišťuje okamžité přežití, a složkou, která se odrazí z dlouhodobějšího hlediska (Soeters and Grimble, 2009).

3.3.6 Kontrolní mechanismy během zánětlivé odpovědi

Mnohé metabolické a buněčné odpovědi, které byly popsány výše, jsou přísně kontrolovány dokonalým systémem regulátorů. V současnosti se často přisuzuje v otázce regulace během zánětu významný vliv cytokinům a růstovým faktorům. Ale úlohu hrají i glukagon, katecholaminy a kortikoidy. Mnoho nemocí, jako je například ateroskleróza nebo sepse, jsou dnes spojovány s převahou Th1 lymfocytů produkovaných prozánětlivými cytokiny nad Th2 lymfocyty indukovanými protizánětlivými cytokiny. Efekt Th2 lymfocytů indukuje stresovou odpověď, která způsobí sníženou odpověď Th1 lymfocytů. Při některých stavech mohou mít stresové hormony opačný efekt a usnadnit zánět indukci prozánětlivých cytokinů a CRP. Toto vede k nevhodné hyperzánětlivé reakci se škodlivými účinky na organismus. Stresová odpověď může být intenzivnější než by bylo nutné, v souvislosti s přídatnými faktory, jako je bolest nebo úzkost. Bylo prokázáno, že stres lze

snížit například využitím různých anesteziologických technik, vhodnou výživou krátce před operací, určitými postoperačními režimy při tlumení bolesti a postoperační výživou, aniž by zasahovala do metabolické odpovědi nezbytné k dosažení úspěšného hojení a zotavení (Soeters and Grimble, 2009).

3.3.7 Faktory, které mají negativní efekt na zánětlivou odpověď

Malnutrice: V praxi mají závažně podvyživení jedinci, v porovnání s dobře prospívajícími jedinci, sklon k oslabené odpovědi na zranění nebo infekci. U kriticky podvyživených pacientů se projevuje prohloubená malátnost s depresí, anorexie a setrvačnost. Klinické příznaky infekce jsou u podvyživených jedinců obecně zmírněny. Charakteristické příznaky, jako je horečka, zčervenání a tvorba hnisu, nejsou u těchto jedinců přítomny. Avšak dochází ke změnám v kompartmentech, včetně zvýšeného extracelulárního objemu, klinicky se projevujícího jako edém. Tyto změny kompartmentů se také projeví sníženou koncentrací albuminu v plasmě, který je distribuován do extracelulárního prostoru intra i extra vaskulárně. Pouze v případě, když pacient začne být znovu vyživován, infekční ložisko generuje zjevné klinické známky, umožňující diagnózu, určení jeho lokalizace a stanovení závažnosti. Avšak překrmování, bez současné léčby infekce, může zapříčinit zánětlivou odpověď podobnou systematické zánětlivé odpovědi nebo syndromu multiorganové dysfunkce, popřípadě může vyústit v smrt. Výživu závažně podvyživených jedinců je proto nutné provádět postupně a celý proces pečlivě monitorovat.

Nepřítomnost jasných klinických známek infekce koreluje s neschopností kriticky podvyživených jedinců zvýšit obrat proteinů. V případě, že organismus není schopen zvýšit obrat proteinů a nemůže zajistit přesun substrátů z periferních do centrálních tkání (tj. jater, imunitního systému a místa zranění) zvyšuje se riziko úmrtí. Pacienti s poškozenými játry, konkrétně s neschopností jater vychytávat a využít aminokyseliny, při infekci umírají.

Je známo, že katabolismus svalů může být těžce inhibován po dobu, po kterou přetrvává stresová odpověď, a to i po adekvátním dodání výživy. Hormonální vliv stresové odpovědi, která svalový katabolismus reguluje, je bez pochyby příčinou tohoto „nutného“ svalového katabolismu. Nepřímý důkaz pozitivního efektu zvýšeného svalového katabolismu během akutní fáze odpovědi na stres vychází z pozorování, že pokusy, které se snažily snížit rozsah katabolismu tím, že byl pacientům podáván růstový hormon, skončily s neúspěchem. U těchto pacientů se totiž mortalita naopak zvýšila, a to i za podmínky, že

jim byla podávána adekvátní výživa. Růstový hormon inhibuje odpověď akutní fáze, což může vysvětlit zvýšenou mortalitu u pacientů s infekcí. Ukázalo se, že po podání růstového hormonu došlo ke snížení obratu svalového proteinu a katabolismu, ale zároveň byla utlumena i normální odpověď na akutní fázi. To může ukazovat, že růstový hormon potlačuje odpověď akutní fáze do takového stupně, který je neadekvátní k překonání nemoci a nedostatečný k dosažení uzdravení skrz uvolněné základní substance z endogenních zásob (Soeters and Grimble, 2009).

Preexistence zánětlivé odpovědi: Nedostatečná odpověď během akutní fáze na poranění nebo infekci se vyskytuje u jedinců, kteří již trpí nějakou formou zánětu. To se také týká pacientů v intenzivní péči, kteří dříve trpěli kardiovaskulární nestabilitou nebo poraněním a následně u nich došlo k rozvoji infekce nebo jsou podrobena chirurgickému zákroku. Preexistence chronického zánětu na základě chronického onemocnění zvyšuje riziko rozvoje infekčních komplikací při probíhajícím traumatu nebo riziko špatného zotavení z infekce.

Hypoalbuminémie je v posledních letech s výhodou využívána jako nástroj reflektující stav zánětu. Současně je vysoce významným prediktorem nepříznivého výsledku po poranění nebo chronické zánětlivé nemoci a také jako ukazatel snížené předpokládané délky života.

Zdá se, že pokud už v organismu byl rozvinut zánětlivý proces, jako reakce na šok, infekci, poranění nebo chronickou zánětlivou nemoc, odpověď na další, nový inzult bude ohrožená. Toto zjištění bylo pojmenováno jako fenomén „druhého úderu“, který může v závažných případech vést k syndromu multiorgánové dysfunkce. To značí, že pokud je organismus v zotavovací fázi, anebo stále podléhá zánětu nebo infekci, další infekce nebo nový inzult nemohou být efektivně vyřešeny. Je pravděpodobné, že se jedná o důsledek rozvinuté metabolické odpovědi, která zahrnuje nejprve prozánětlivou odpověď Th-1 buněk, na kterou navazuje protizánětlivá odpověď Th-2 buněk. Proteiny tepelného šoku přispívají protizánětlivým vlivem. A tak v okamžiku, kdy dochází ke druhému úderu, jedinec může mít zvýšené hodnoty protizánětlivých faktorů v séru, což je v danou chvíli nežádoucí. Post-zánětlivá fáze trvá šest až dvanáct týdnů, je vyžadována pro kompletní uzdravení a remodelaci poranění, pro obnovení buněčné integrity, obnovení ztracené tkáně (převážně svaloviny a kůže) a dosažení bazálních hladin neuroendokrinních modulátorů a cytokinů. Pouze po dokončení těchto reparačních procesů může být nový inzult znovu řešen efektivně (Soeters and Grimble, 2009).

Infekce: Ačkoliv trauma a infekce způsobují odpovědi, které mají podobné charakteristiky, odpověď na těžkou infekci má větší závažnost. Toto se odráží v rychlém rozvoji edému na straně infekce, ale také v jiných částech těla.

U neinfekčních traumat jsou reakce obecně mírné a objevují se jako užitečný mechanismus při řešení traumatu. Avšak u závažných infekčních stavů se objevuje přehnaná odpověď, která zasáhne prakticky každou životní funkci organismu a která má vyšší pravděpodobnost toho, že bude pro organismus škodlivá. Z několika nezávislých oblastí mikrobiologického výzkumu se zdá, že infekce se liší od traumatu tak, že mikroorganismy mohou při odpovědi na změny zdravotního stavu hostitele aktivně zvýšit svou virulenci. Pro tento účel jsou schopné vnímat zdravotní stav hostitele stejně jako svůj vlastní prospěch. Je evidentní, že se jejich genom také adaptoval na evoluční stres, což jim umožňuje přežití v tomto způsobu aktivního soutěžení s hostitelem. Virulence se u těchto mikroorganismů nemusí skládat pouze z jejich schopnosti zvýšení replikace, ale také je sem zahrnováno zesílení zánětlivé odpovědi hostitele do takového rozsahu, který hostitele poškozuje, ale pro mikroorganismy je výhodný.

Silná zánětlivá odpověď kvůli infekci pokračuje tak dlouho, než je zdoáno primární zánětlivé ložisko, a to ať už vlastními silami organismu, podáním adekvátních antibiotik, vhodnou výživou nebo chirurgickým zásahem. Již bylo zmíněno, že pokud zotavení z prvního úderu není kompletní, druhý úder není dobře tolerován. Toto je v přítomnosti infekce ještě zesíleno. V tomto případě se zranění špatně hojí, nedochází ke správné granulaci tkáně, která je formována, anastomózy se nehojí, nedochází k úspěšné epitelizaci. Je možné, že neuro-endokrinní/cytokinová odpověď na infekci je výraznější v porovnání s traumatem a způsobuje neadekvátní odpověď organismu. Toto by mělo být zvaženo při plánování terapeutického schématu, infekce by měla být řešena přednostně a chirurgické výkony, pokud možno, by měly být oddáleny. Tato skutečnost je ještě více významná u jedinců, jejichž organismus je podvyživený, a nedojde tak u nich k adekvátní obraně organismu, což umožní infekci pokračovat (Soeters and Grimble, 2009).

Obezita: Nejen že tuková tkáň slouží jako důležité rezervní palivo, ale je také aktivní endokrinní orgán a produkuje jak pro- (TNF- α , Il-1 α a β , Il-6), tak proti-zánětlivé mediátory (Il-10). Teoreticky zvýšení tukové tkáně může mít protizánětlivý, ale stejně tak prozánětlivý vliv. Otok adipocytů slouží jako stimul pro produkci mediátorů. Nejhojnější protein v tukové tkáni je adiponektin. Adiponektin stimuluje buňky imunitního systému k produkci protizánětlivých cytokinů, které mohou vysvětlit narušenou imunitní funkci

u příliš obézních jedinců. Množství studií ukazuje, že obezita zvyšuje morbiditu i mortalitu u pacientů s probíhající zánětlivou odpovědí. U obézních jedinců byla prokázána nadprodukce TNF- α a Il-6 tukovou tkání. Obezita je spojována s ustáleným průnikem makrofágů do tukové tkáně. U významně obézních jedinců makrofágy tvoří až 40 % buněčné populace v tkáni. Kromě toho zánětlivý stav spojený s obezitou může zasahovat do hojícího procesu. Stejně tak dyslipidémie, která se často vyskytuje společně s obezitou, je známa jako nezávislý rizikový faktor pro rozvoj sepse a zvýšené úmrtnosti. Naopak je tomu zřejmě u starších pacientů, kteří mají vyšší šanci na přežití, pokud jsou obézní. To může být vysvětleno skutečností, že probíhající sarkopénie je zpravidla doprovázena udržením stále hmotnosti v důsledku akumulace tuku, zatímco v posledních letech života nutriční rovnováha začíná být negativní, vede ke kachexii kvůli ztrátě tukové hmoty. Proto u starých lidí, kteří jsou obézní, nedochází tak rychle k rozvoji malnutrice a mohou se lépe vyrovnat s traumatem a nemocí (Soeters and Grimble, 2009).

Stárnutí: Pro věk a malnutrici jsou charakteristické některé společné patofyziologické prvky. Je totiž obtížné odloučit věk samotný od komorbidit, které téměř vždy stárnoucí proces doprovázejí. Otázkou také je, zda procesy probíhající během stárnutí jsou odlišné, nebo zda nepřetržitý oxidativní stres, kterému je stárnoucí organismus vystaven, se v podstatě neliší od stresu nastoleného chronickým zánětem.

Malnutrice vychází z kombinace různých stupňů nedostatečného, nebo naopak nadbytečného dodání potravy a zánětlivé aktivity. To vede k neobvyklému složení organismu a abnormální funkci. Malnutrice může zapříčinit nevhodnou odpověď na zranění a infekci a tím zvýšit morbiditu a mortalitu. Proces stárnutí může být urychlen oxidativním stresem indukovaným okolním světem, životním stylem a špatnou výživou. Oxidativní stres vede k molekulárnímu poškození na subcelulární, celulární a tkáňové úrovni, projevující se nakonec křehkostí, invaliditou a nemocí. Buněčné porušení způsobuje zánětlivé reakce, které mohou zesílit již existující poškození. V mnoha studiích v případě, že je vyhodnocována i komorbidita, věk nehraje příliš významnou roli pro odhad morbidity a mortality a kvality života. To může vysvětlovat skutečnost, že ve většině studií je počet starých lidí bez komorbidit velmi nízký. Z toho vyplývá, že je v podstatě vyloučené posuzování stavu dle věku jako jediného faktoru. Existuje domněnka, že devadesátníci a starší mohou být křehce zranitelní, ale relativně zdraví. V případě, že dojde k metabolickým změnám, jejich organismus nezvládne adekvátně odpovědět. Stárí se často shoduje

s příznaky zánětu, mezi které patří zvýšené plazmatické CRP, TNF- α , IL-6, zvýšené koncentrace triglyceridů a hypoalbuminémie (Soeters and Grimbale, 2009).

Genotyp: Dlouho existovalo podezření, že genetické faktory ovlivňují sílu a efektivitu zánětlivé odpovědi. Bylo zaznamenáno, že některé rodiny byly více náchylné k výskytu zánětlivých nemocí než jiné. Jednotlivé charakteristiky hlavního histokompatibilního systému se lišily velikostí rizika zánětlivých nemocí a byly spojovány se zvýšenou nebo sníženou kapacitou produkce cytokinů. Byla provedena studie, která u zdravých i nemocných jedinců sledovala kapacitu produkce TNF- α mononukleárními buňkami periferní krve (PBMCs), tato produkce byla pozoruhodně konstantní u mužů a postmenopauzálních žen. Avšak u premenopauzálních žen tomu bylo jinak. Je otázkou, jaký mechanismus stojí za tímto fenoménem.

S charakterizací lidského genomu bylo objeveno, že jednotlivé základní změny se objevují přirozeně v oblasti promotoru. Adenin byl nahrazen guaninem a thymin cytosinem. Jedinci mohou mít buď jednu, dvě, nebo žádnou změněnou kopii v jejich genomu. Na jednonukleotidový polymorfismus spojený se zvýšenou kapacitou pro produkci prozánětlivých cytokinů může být pohlíženo jako na „prozánětlivý genotyp“. Naopak na jednonukleotidový polymorfismus spojený se zvýšenými hodnotami protizánětlivých mediátorů může být pohlíženo jako na „protizánětlivý genotyp“. Zvyšující se počet prozánětlivých jednonukleotidových polymorfismů se podílí na výsledku nemocí, které jsou spojovány s vysokými hladinami zánětlivého stresu. Tento jednonukleotidový polymorfismus je spojován se změněnou kapacitou pro produkci cytokinů a také se zvýšeným rizikem získání zánětlivých poruch, nebo se zvýšenou mortalitou. Naopak jednonukleotidový polymorfismus, který vede ke zvýšení protizánětlivých mediátorů má pozitivní vliv na morbiditu a mortalitu.

Zkráceně lze tedy říct, že každý jedinec má kombinaci jednonukleotidového polymorfismu v genech spojených se zánětem, který se uplatní během odpovědi na zánět v různé intenzitě (Soeters and Grimbale, 2009).

Pohlavně genetické vlivy: Ve srovnání s ženami jsou muži obecně více náchylní na genetické vlivy ovlivňující výsledek zánětlivého procesu. Po operaci se plazmatická koncentrace C-reaktivního proteinu a IL-6 zvyšují více u mužů než u žen, obzvláště v případě, že mají „prozánětlivý“ genotyp. Během sepse byl rovněž prozánětlivý genotyp spojen s vyšší mortalitou u mužů než u žen. Ve studii, která se týkala hospitalizovaných

geriatrických pacientů, muži mající „prozánětlivý“ genotyp měli o tři roky kratší přežití než muži mající genotyp spojený s nižšími hladinami zánětu. Ženy těmito genetickými vlivy nebyly ovlivněny (Soeters and Grimble, 2009).

3.3.8 Vliv genomu na délku dožití

Genetické faktory hrají významnou roli v délce přežití. Existují náznaky, že počet jednonukleotidových polymorfismů je významný a že pohlaví také hraje důležitou roli v uplatnění jejich vlivu. Studie naznačují, že genotyp, který vede k vysoké produkci prozánětlivých cytokinů, zkracuje dobu dožití u mužů, ale u žen toto není jasné. V některých studiích se ukázalo, že alely/genotypy spojené se zvýšenou šancí na přežití se častěji vyskytují u starší populace (v porovnání s mladší). Jako příklad může být IL-6-174 CC u starších žen a IL-10-1082 GG u starších mužů.

Naproti tomu studie, kterou provedl Bonafe *et al.*, nepodala žádné známky o selekci specifických genotypů se zvyšujícím se věkem. Tyto předpoklady potvrzují výsledky studie provedené na 700 jedincích, kteří byli ve věku mezi 60 a 110 lety. Výsledky ukázaly, že u mužů, ale ne u žen, byla snížena četnost výskytu genotypu IL-6-174 GG mezi jedinci ve stáří 80–99 let v porovnání s věkovou skupinou 60–80 let. Studie na jednonukleotidovém polymorfismu, který ovlivňuje produkci interferonu γ , potvrzuje představu, že přítomnost genotypu, který predikuje zvýšený prozánětlivý status, snižuje šanci na dosažení vyššího věku. Naopak pro IL-10-1082 GG genotyp, který je spojený se zvýšenou kapacitou pro produkci IL-10, byl nalezen vyšší poměr u mužů ve věkové skupině sto a více, v porovnání s mladšími jedinci. Tento genotyp neměl žádný významný vliv na životnost u žen. Je možné, že přítomnost určitého genotypu s potenciálním zvýšením zánětlivého stresu se stává biologicky relevantní pouze v okamžiku, kdy u jedince dochází k rozvoji nemoci, nebývá však primární příčinou patologie. Ukázalo se, že u zdravých mužů středního věku přítomnost alely IL-6-174 nebo alely TNF- α -308 A neměla žádný efekt na koncentrace C-reaktivního proteinu. Naproti tomu u mužů stejného věku, kteří trpěli periferními vaskulárními nemocemi, tyto genotypy zvýšily koncentrace C-reaktivního proteinu aditivním způsobem (Soeters and Grimble, 2009).

3.3.9 Odstranění cytokinů výměnou plazmy metodou kontinuální hemodiafiltrace

Využití výměny plazmy (PE, plasma exchange) zároveň s kontinuální hemodiafiltrací (CHDF, continuous hemodiafiltration) umožňuje potlačení zvýšení hodnot citrátu v krvi a odstranění zánětlivých cytokinů. Při použití těchto metod bylo dosaženo úspěšného snížení TNF- α a Il-8, hladina Il-6 nebyla ovlivněna. Il-18 v krvi přetrvává poměrně dlouhou dobu, v porovnání s většinou ostatních cytokinů, které rychle z krve vymizí. Il-18 je produkován aktivovanými makrofágy, zvláště v Kupfferových buňkách, působí synergisticky s Il-12 na TH1 lymfocytech a NK buňkách (natural killer, přirození zabíječi) a indukuje produkci interferonu- γ . U zvířecích pokusů se navíc ukázalo, že Il-18 zesiluje expresi transmembránového proteinu FasL v těchto buňkách, a tak může dojít k závažnému orgánovému poškození, které se projeví v játrech nebo střevní sliznici. Kromě výše zmíněného synergistického působení Il-18 s Il-12 má Il-18 navíc schopnost indukovat produkci Il-4, Il-5 a Il-13 (Nakae *et al.*, 2002).

3.4 Hormonální změny a důsledky u kriticky nemocných pacientů

3.4.1 Hormony štítné žlázy

Během akutního stavu u kriticky nemocných se rapidně snižuje koncentrace cirkulujícího T3, zatímco hodnoty reverzního-T3 hormonu se zvyšují. Tyto změny jsou převážně zapříčiněny způsobem změny periferní konverze T4, kdy aktivita D1 se snižuje a naopak aktivita D3 se zvyšuje. Koncentrace cirkulujícího T4 se zvýší pouze přechodně. Avšak u vážnějších stavů kriticky nemocných pacientů může namísto přechodného zvýšení dojít k poklesu T4. Snížené koncentrace T3 a T4 v prvních 24 hodinách po incidentu odráží závažnost stavu a korelují s mortalitou. Zda jsou tyto změny prospěšnou a adaptivní odpovědí na poranění, nebo naopak přispívají k nepříznivému výsledku, je zatím nejasné. Aktivita dejodáz a odpověď tyroidální osy na akutní stres jsou pravděpodobně ovlivněny cytokiny. Mezi další potenciální faktory, které přispívají k nízkým hodnotám celkového T3, patří nízké koncentrace tyroid-vázajícího proteinu nebo vytěsnění tyroidálních hormonů z jejich vazby na transportní proteiny vlivem zvýšených hodnot volných mastných kyselin a bilirubinu. Významným faktorem, který přispívá ke sníženým hladinám T3, může být

snížený příjem potravy u vážně nemocných pacientů. I u zdravých jedinců jsou totiž při hladovění indukovány změny v tyreoidální ose velmi podobné těm, které byly pozorovány u akutně nemocných pacientů.

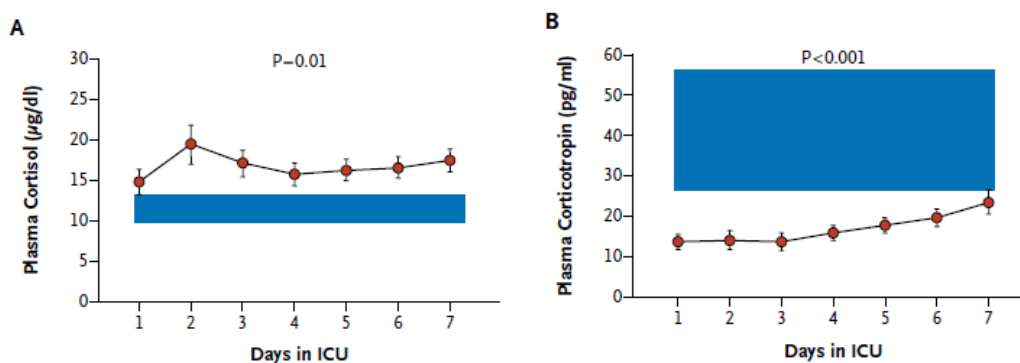
V chronické fázi onemocnění je snížena pulzní sekrece TSH, hodnoty cirkulujících T3 a T4 jsou také nízké. Navzdory nízkým koncentracím tyreoidálních hormonů, a tak snížené regulaci na základě zpětné vazby, je pulzní exprese TSH a TRH nízká, což poukazuje na centrální supresi tyreoidální osy. U pacientů s nižšími hodnotami TSH, T4 a T3 a vyššími hodnotami rT3 byla pozorována vyšší mortalita. Zejména pokles T4 byl dán do souvislosti se stupněm závažnosti onemocnění. Existuje několik faktorů, které mohou hrát roli ve snížené pulzaci TSH. Mezi tyto faktory patří poškozená schopnost hypofýzy syntetizovat nebo uvolňovat TSH, neadekvátní stimulace TSH pomocí TRH, porušená regulace zpětné vazby nebo zvýšená koncentrace somatostatinu. Endogenní dopamin a/nebo nadměrné množství kortizolu také mohou hrát roli (Aminoff *et al.*, 2014b).

3.4.2 Kortizol

Stres způsobený mnoha příčinami, včetně zimy, horečky, traumatu, popálenin, zánětu, bolesti, hypotenze nebo krvácení atd., vede ke stimulaci hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy a následně ke zvýšení hladin kortizolu. Dle významného počtu publikací je za normální odpověď na stres považována hodnota kortizolu v rozmezí 18–20 µg/dL. Tato hodnota je primárně odvozena z významné exogenní stimulace ACTH a z odpovědi na inzulínem navozenou hypoglykémii u zdravých jedinců. Různé hodnoty hypoglykémie vyvolávají různou odpověď kortizolu. Závažná hypoglykémie (tzn. hodnota glukózy < 30 mg/dL) většinou zvýší hodnoty kortizolu nad 25 µg/dL, zatímco střední hypoglykémie (tzn. hodnoty glukózy 40–60 mg/dL) zvýší hodnoty kortizolu nad 20 µg/dL. K aktivaci hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy u kriticky nemocných pacientů dochází přes jiný mechanismus než u stresu provokativně vyvolaného výše zmíněnými příčinami a liší se i kinetika odpovědi. Bolest, horečka, hypovolémie, hypotenze a tkáňové poškození vyústí ve zvýšenou sekreci adrenokortikotropinu a kortizolu a dochází ke ztrátě diurnálního rytmu vylučování. U chirurgických zákroků jako laparotomie se sérum adrenokortikotropinu a kortizolu prudce zvyšuje s vrcholem hladin těsně v postoperačním období. Během následujících 72 hodin pak klesá na původní hladinu. Postoperační hladiny kortizolu korelují s rozsahem a závažností chirurgického zákroku. U pacientů podstoupivších velký chirurgický zákrok se pohybují v rozmezí 30–45 µg/dL. U závažných onemocnění bývá

sérum kortizolu ještě vyšší, v porovnání s uvedenými postoperačními hladinami. U pacientů s polytraumatem je sérum kortizolu udržováno v hodnotách $> 30 \mu\text{g/dL}$ po dobu alespoň jednoho týdne, s vrcholovými hladinami $40\text{--}50 \mu\text{g/dL}$. Nejvyšší hladiny kortizolu se vyskytují u pacientů s nejméně závažným stupněm stavu, hodnoceného na základě skóre systémů (Marik and Zaloga, 2002).

Přestože jsou hladiny kortizolu u kriticky nemocných pacientů zvýšené, bylo v některých studiích paradoxně prokázáno pouze mírné zvýšení adrenokortikotropin stimulačního hormonu. Za vysvětlení zvýšených hodnot kortizolu v plazmě se proto v současnosti považuje snížená clearance kortizolu. Hlavní cesty pro odbourání kortizolu jsou v játrech (pomocí 5α a 5β reduktázy) a v ledvinách (pomocí 11β - hydroxysteroid dehydrogenázy typu 2), které přeměňují aktivní formu kortizolu na neaktivní formu – kortizon. U kriticky nemocných pacientů navíc pravděpodobně hrají svou roli i zvýšené hladiny žlučových kyselin, které potlačují expresi a aktivitu enzymů účastnících se na metabolismu kortizolu. Existuje tedy hypotéza, že pokud je metabolismus kortizolu snížený, tak dochází k rozvoji hyperkortizolémie, což zesiluje negativní zpětnou vazbu a adrenokortikotropní stimulační hormon je inhibován (Boonen *et al.*, 2013).



Obrázek 5 Grafické znázornění koncentrací adrenokortikotropin stimulačního hormonu u pacientů hospitalizovaných na JIP: Na obrázku jsou ukázány průměrné hodnoty kortizolu (obr. A) a adrenokortikotropního stimulačního hormonu (obr. B) u 47 pacientů během 1.–7. dne hospitalizace na JIP. Modrá pole znázorňují škálu hodnot u 12 zdravých jedinců. U pacientů byly během sedmi dnů průměrné hodnoty kortizolu $16,8 \pm 7,8 \mu\text{g/dl}$ a u kontrolní skupiny zdravých jedinců $11,9 \pm 2,3 \mu\text{g/dl}$. Průměrné hodnoty adrenokortikotropního stimulačního hormonu byly u pacientů po dobu měření $16,9 \pm 9,5 \text{ pg/ml}$ a u kontrolní skupiny zdravých jedinců $49,6 \pm 37,9 \text{ pg/ml}$ (Boonen *et al.*, 2013).

3.4.3 Adrenalin

Metabolické účinky adrenalinu u zdravých jedinců zodpovídají za adaptaci na stres, avšak u kriticky nemocných pacientů mohou mít škodlivý účinek. (1) Adrenalin ovlivňuje hladinu glykémie tím, že zvyšuje mobilizaci glukózy. Ovlivnění metabolismu glukózy adrenalinem je ale pouze přechodné a není závislé na koncentraci adrenalinu. Částečně je tomu proto, že zvýšení hladin glukózy po adrenalinu je způsobeno nejen glykogenolýzou, ale také zvýšením glukoneogeneze. Navíc adrenalin snižuje periferní utilizaci glukózy, což také napomáhá k udržení zvýšené glykémie. (2) Dále dochází ke zvýšené lipolýze a zvýšení ketoacidních látek. Lipolýza, na rozdíl od metabolismu glukózy, je na dávce adrenalinu závislá. (3) Zvýšení klidového energetického výdeje je také na dávce závislé.

Na zvýšení hladin glukózy, lipolýzu a metabolismus aminokyselin působí adrenalin pouze krátce. Naproti tomu zvýšení klidového energetického výdeje trvá osm hodin a déle (Zadák, 2008b).

3.4.4 Inzulín

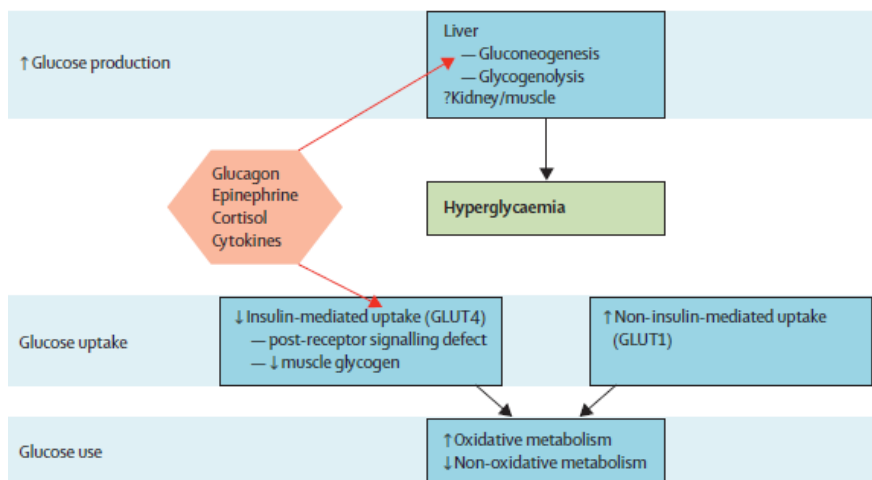
Na rozvoji stresové hyperglykémie se podílí kombinace řady faktorů. Mechanismus vzniku se pravděpodobně liší u pacientů dle různé glukózové tolerance, typu a závažnosti onemocnění a konkrétní fázi nemoci. Příčina hyperglykémie u pacientů s diabetem mellitem 2. typu je kombinací inzulínové rezistence a porušením funkce beta buněk. Avšak rozvoj stresové hyperglykémie je způsoben řadou komplexních procesů, na kterých se podílí katecholaminy, růstový hormon, kortizol a cytokiny. Probíhající nemoc ovlivňuje rozsah produkce cytokinů a hormonální změny. Mezi cytokiny a hormony existují zpětnovazebné mechanismy. Hormonální změny vedou k masivní produkci glukózy játry a k rozvoji inzulínové rezistence. Vysoká produkce glukózy játry, především skrz glukoneogenezi, se zdá být nejvýznamnější příčinou hyperglykémie. Glukagon je pro glukoneogenezi primárním mediátorem, ale adrenalin a kortizol k tomu také přispívají. Tumor nekrotizující faktor alfa může podporovat glukoneogenezi stimulací produkce glukagonu.

Inzulínová rezistence během nemoci je charakterizována neschopností potlačení jaterní produkce glukózy. Na periférii je inzulínová rezistence navozena dvěma hlavními cestami. Dochází ke sníženému vychytávání glukózy inzulínem, což je zapříčiněno narušením postreceptorových signálů a down regulací glukózových transportérů (GLUT)-4. Navíc

dochází k poškozenému neoxidativnímu odbourávání glukózy, které pravděpodobně vychází ze snížené syntézy glykogenu v kosterní svalovině. Přebytek kortizolu a adrenalinu snižují inzulínem navozené vychytávání glukózy. Cytokiny, jako je tumor nekrotizující faktor alfa nebo interleukin-1, inhibují postreceptorové inzulínové signály. Závažnost onemocnění je spojována s úměrným zvýšením cytokinů v séru a s rozvojem inzulínové rezistence. Navozená hyperglykémie zhoršuje cytokinovou, zánětlivou a oxidativně stresovou odpověď. Vzniká tak začarovaný kruh, kde hyperglykémie vede k rozvoji další hyperglykémie. Ústup hyperglykémie je spojen s normalizací zánětlivé odpovědi.

Inzulínová rezistence vede ke vzniku katabolického stavu, ve kterém zaujímá roli lipolýza. Nadměrné množství cirkulujících volných mastných kyselin přispívá ke zhoršení rozvoje inzulínové rezistence tím, že narušuje signalizaci inzulínu u cílových orgánů a glykogensyntázu. Tato lipotoxicita zesílí zánětlivý stav současně s efektem glukózové toxicity. Glukózová toxicita, lipotoxicita a zánětlivý proces jsou klíčové složky podílející se na rozvoji přehnaného syndromu inzulínové rezistence spojeného s akutním stavem nemoci. Tyto složky se podílí na vzniku endoteliální dysfunkce, která také souvisí s inzulínovou rezistencí.

Navzdory sníženému vychytávání glukózy, navozenému inzulínem, dochází v časně fázi v celém organismu k vychytávání glukózy, které je převážně způsobeno up regulací GLUT-1 pomocí cytokinů. GLUT-1 je všudypřítomný glukózový transportér, který souvisí s vychytáváním glukózy nezávisle na inzulínu. Ačkoliv neoxidativní metabolismus (například syntéza glykogenu) je poškozený, oxidativní metabolismus glukózy je brzy obnoven. Hyperglykémie může být u některých pacientů zhoršena terapeutickými intervencemi, jako je infúze katecholaminů a kortikoidů, nebo parenterální a enterální výživa.



Obrázek 6 Metabolismus glukózy při stresové hyperglykémii. Stresová hyperglykémie je charakterizována zvýšeným vychytáváním glukózy na úrovni celého organismu, převážně prostřednictvím GLUT-1 transportérů. Inzulínem zprostředkované vychytávání glukózy je sníženo (inzulínová rezistence), převážně v důsledku porušení postreceptorových inzulínových signálních dráh. To vede ke snížené schopnosti transportu glukózy pomocí GLUT-4, především ve tkáních, jako jsou játra, svaly a tuková tkáň. Svalová zásoba glykogenu je také snížena. Produkce glukózy je up regulována, převážně v důsledku neregulovatelné jaterní glukoneogeneze. Uvnitř cílové buňky je glukóza snadno oxidována, ale neoxidativní metabolismus je poškozený (Dungan et al., 2009).

Typické chronické komplikace u diabetu se rozvíjejí několik let. Stresová hyperglykémie je způsobena mnohem větším zánětem a neuroendokrinními poruchami, než se vyskytují u chronické hyperglykémie. Je možné, že tyto poruchy zvyšují citlivost k prospěšnosti intervencí. Například multiorgánové selhání je spojováno s rozšířenou mikrovaskulární endoteliální dysfunkcí. Zlepšené výsledky spojené s intenzivní inzulínovou terapií byly částečně přisuzovány endoteliální protekci.

Dle některých důkazů chronická hyperglykémie navozuje určitou buněčnou aktivitu, která může působit protektivním efektem u akutně navozené hyperglykémie při kritickém onemocnění. Jedním mechanismem pro tento jev může být preferenční down regulace glukózových transportérů pod vlivem chronických podmínek. GLUT-1 a GLUT-3 jsou glukózové transportéry, které umožňují vstup glukózy do buněk nezávisle na inzulínu. Faktory, které up regulují tyto transportéry, jsou během kritického onemocnění zvýšeny. Zda jsou pacienti s chronickou hyperglykémií schopni down regulace glukózových transportérů kompenzovat, je zatím neznámé.

Akutní kolísání koncentrace glukózy je spojeno u kriticky nemocných pacientů s mortalitou, nezávisle na průměrné hodnotě koncentrace glukózy. Opakované akutní kolísání koncentrace glukózy indukuje endoteliální apoptózu, významnější endoteliální dysfunkci a odpověď oxidativního stresu v porovnání s méně variabilními výkyvy. To bylo pozorováno jak při pokusech in vitro, tak u pacientů bez diabetu i s diabetem.

Již existující mikrovaskulární a makrovaskulární poškození u pacientů s diabetem může ovlivnit konečné výsledky spojené se striktní glykemickou kontrolou. Například pacienti s diabetickou autonomní neuropatií mohou mít predispozici k rozvoji závažné hypoglykémie. Pacienti s kardiovaskulární autonomní neuropatií mohou mít predispozici k rozvoji arytmií v důsledku hypoglykémie. Navíc reakce na hypoglykémii by mohla být závažnější u pacientů již dříve trpících diabetem, u kterých se vyskytla endoteliální dysfunkce a kteří mají větší tendenci k ischemickým komplikacím, v porovnání s pacienty bez diabetu. Hypoglykémie vyvolává odpověď glukagonu, adrenalinu a kortizolu, které mohou zhoršit zánětlivý stav již existující u akutního onemocnění. Zda je hypoglykémie nezávislý indikátor celkového rizika úmrtí nebo pouze markrem stupně závažnosti onemocnění je nejasné (Dungan et al., 2009).

3.4.5 Růstový hormon

Během časně fáze u kriticky nemocných pacientů jsou hladiny růstového hormonu (GH) zvýšeny. Současně se rozvíjí stav periferní rezistence GH. Podobný účinek jako růstový hormon má IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) a IGF-II (Insulin-like Growth Factor II), což jsou peptidové hormony, které mají podobnou strukturu inzulínu. V dětství mají tyto peptidové hormony důležitou roli pro růst, v dospělosti jsou významné pro svůj anabolický efekt. Hladiny těchto peptidů jsou během akutní fáze sníženy. Nižší hladiny cirkulujícího IGF-1 a potlačená zpětná vazba mohou být v akutních stavech příčinou uvolnění většího množství GH. Hladiny GH se ukázaly jako nezávislý faktor v souvislosti s úmrtností na JIP.

Avšak výsledky některých studií byly v rozporu s výše uvedeným. Dle těchto studií byly totiž zaznamenány snížené hladiny růstového hormonu, tento rozpor lze vysvětlit odlišným stupněm stresové zátěže a pulzní sekrecí růstového hormonu, kolísající v rámci 24 hodin. Závisí tedy na tom, kdy a jak byla měření prováděna.

V pozdější fázi nemoci se pulsní sekrece růstového hormonu dramaticky sníží, zatímco biosyntéza růstového hormonu je zvýšena. Po podání GHRH bolusu je pozorována malá GH odpověď. Z toho vyplývá, že pravděpodobně je stále přítomné dostatečné množství GHRH, aby stimulovalo GH genovou transkripci a uvolnění. Může dojít k zmenšení pulzní amplitudy GH a současně ke zvýšení mezipulzních hladin. Aplikace GHRP-2 bolusu, což je syntetický, malý peptid, ghrelin-receptorový ligand, indukuje mnohem vyšší sekreci GH, v porovnání s normálními hodnotami. U dlouhodobě nemocných pacientů byly sledovány i nízké hladiny ghrelin cirkulujícího hormonu. Podání GH sekretagogů zvyšuje hladiny IGF-I a IGF-BP (Insulin-like Growth Factor- Binding Protein), což ukazuje, že se odpověď GH během pozdější fáze onemocnění alespoň částečně zlepšuje. Nízké hodnoty cirkulujícího IGF-1 jsou úzce spjaty s biochemickými markery porušeného anabolismu, mezi něž patří nízké hladiny osteokalcinu a leptinu. Tak chronický nedostatek GH, kdy je snížený anabolický děj a rozvinutý katabolismus, přispívá k patogenezi tzv. „wasting syndromu“, který je pro pozdější fázi kriticky nemocných pacientů charakteristický (Aminoff *et al.*, 2014a) (Zadák, 2008c).

3.4.6 Pohlavní hormony

V případě rozsáhlého onemocnění se fyziologie reprodukčního systému dramaticky změní. Koncentrace testosteronu v séru se sníží na pre-pubertální hodnoty a následně poklesne i sekrece gonadotropních hormonů. Zároveň se zvýší koncentrace estrogenů, a to v důsledku aktivace periferní aromatázy. Stupeň těchto změn souvisí se stupněm závažnosti onemocnění. Klinické důsledky těchto hormonálních změn zatím nejsou zcela pochopeny.

Prakticky jakýkoliv aspekt podílející se na regulaci hladin testosteronu v séru se u závažného onemocnění podílí na snížené cirkulující koncentraci testosteronu. Mezi významné faktory patří snížená stimulace Leydigových buněk, snížená odpověď Leydigových buněk a pravděpodobně zvýšená metabolická clearance testosteronu. Na supresi sekrece GnRH se podílí několik faktorů. Dva nejvýznamnější jsou zvýšená sekrece kortikoliberinu (CRH) a zvýšená produkce cytokinů. Studie provedené na zvířatech ukazují možný vliv kortizolu na inhibici gonadotropinů produkovaných hypofýzou. Kromě toho, že dochází ke snížené stimulaci LH, Leydigovy buňky mají navíc během závažného onemocnění na LH sníženou odpověď. U podskupiny kriticky nemocných mužů byly zaznamenány snížené hladiny testosteronu v séru, ačkoliv hladiny LH a FSH byly zvýšeny. Tento jev je pravděpodobně výsledkem nízké negativní zpětné vazby

pohlavních hormonů. Některé studie poukazují na to, že snížená odpověď Leydigových buněk na LH může být způsobena vlivem cytokinů. Koncentrace cytokinů v séru, včetně interleukinů, TNF a interferonu, se během závažného onemocnění zvyšuje. Infúze IFN- γ a IL-6 u mužů a TNF α u kryš způsobuje významný pokles hladin testosteronu v séru (Spratt, 2001).

ZMĚNA	PŘÍČINA
Hypogonadotropismus	CRH a cytokiny způsobí potlačení sekrece GnRH ? Efekt kortizolu na hypofyzární gonadotropin
Hypergonadotropismus	Snížená negativní vazba pohlavních hormonů Další nedefinované centrální efekty
Nízká koncentrace testosteronu v séru	Snížená stimulace Leydigových buněk LH Snížená odpověď Leydigových buněk na LH ? Zvýšená metabolická clearance testosteronu
Zvýšená koncentrace v séru	Zvýšená produkce prostřednictvím aromatázy z androgenů

Tabulka 1 Tabulka shrnuje pravděpodobné příčiny změn v reprodukční soustavě u kriticky nemocných pacientů (Spratt, 2001).

Na rozdíl od testosteronu jsou hladiny estrogenů v rámci odpovědi na stresovou situaci zvýšeny, a to bez ohledu na pohlaví. U obou pohlaví a u různých příčin kritického stavu (např. sepse, trauma nebo infarkt myokardu) je koncentrace estronu a estradiolu v séru zvýšena, aniž by současně došlo ke zvýšení produkce folikuly stimulujícího hormonu (FSH) nebo luteinizačního hormonu (LH). Tento jev je vysvětlován teorií periferní biosyntézy estrogenů. U nižších živočichů je biosyntéza estrogenů omezena na mozek a gonády. U lidí jsou estrogény produkovány různými periferními tkáněmi, kde enzym aromatáza katalyzuje přeměnu androgenů na estrogény. U mužů a u žen po menopauze je hlavním zdrojem estrogenů tuková tkáň. Aromatáza lokalizovaná v tukové tkáni je kontrolována jiným promotorem než aromatáza v gonádách. Produkce estrogenů v gonádách je regulována hypotalamo-hypofyzární-gonadální osou prostřednictvím FSH a LH. Tyto hormony stimulují produkci estrogenů skrz promotor II, který je inhibován třídou I cytokinů a tumor nekrotizujícím faktorem. Oproti tomu aromatáza v tukové tkáni je kontrolována promotorem I. 4, který je stimulován třídou I cytokinů s požadavkem glukokortikoidů. V případě, že stres nebo zánětlivá odpověď u kriticky nemocných pacientů inhibuje

centrální produkci estrogenů, periferní biosyntéza je stimulována. Tato periferní produkce estrogenů se mezi pohlavími neliší. Bylo potvrzeno, že periferní aromatáza slouží jako zdroj estrogenů v odpovědi u kriticky nemocných pacientů. Úloha estrogenů u kriticky nemocných pacientů je nejasná, ale zvýšené koncentrace estradiolu byly spojeny s nepříznivými výsledky u pacientů postihnutých závažnou infekcí hospitalizovaných na JIP.

Je samozřejmé, že šance přežití u jedinců se sepsí nebo traumatem se primárně odvíjí od velikosti inzultu, avšak je dobře známo, že kromě toho výsledek ovlivní i řada dalších faktorů. Za jeden z těchto faktorů bylo považováno pohlaví. To bylo zkoumáno na zvířecích modelech a předpokládalo se, že je zde spojitost právě s vlastnostmi estrogenů. V těchto pokusech byly samice spojovány s neporušenou imunitní reakcí a vyšší šancí na přežití, zatímco samci a samice po ovariektomii měli porušený imunitní systém a vyšší riziko úmrtí. U lidí ale zatím není vztah mezi pohlavím a výstupy léčby jasný. Velká část studií neprokázala rozdíl v úmrtnosti mezi mužským a ženským pohlavím, výsledkem některých studií byla vyšší úmrtnost mužů, jiných naopak vyšší úmrtnost žen. Jedním z možných vysvětlení absence sexuálního dimorfizmu u lidí je endokrinní odpověď u kriticky nemocných pacientů. Ačkoliv výskyt estrogenů u kriticky nemocných pacientů nemá pravděpodobně žádnou kauzální podstatu, jejich koncentrace by mohly být potenciálně využívány jako prognostický ukazatel. Dle závěru studie, kterou provedl Dossett *et al.*, je estradiol méně významným prediktorem úmrtí v porovnání se skóre systémy, jako je např. APACHE II nebo APS, nicméně jeho koncentrace v séru 48 hodin po inzultu může sloužit jako jeden z mnoha způsobů pro odhad rizika úmrtí. Koncentrace estradiolu nad 50 pg/mL jsou z 48 % senzitivní a z 80 % specifické pro odhad úmrtí, a lze je tak využít při hodnocení prognózy (Dossett *et al.*, 2009).

3.4.7 Prolaktin

Na základě některých důkazů, jako například přítomnost prolaktinových receptorů na lidských T a B lymfocytech a závislost T lymfocytů na prolaktinu pro udržení správné kompetence imunitního systému, vznikla domněnka, že prolaktin ovlivňuje funkci imunitního systému. U myši inhibice uvolnění prolaktinu vyústila v poškození funkce lymfocytů a porušení aktivace makrofágů závislé na lymfokinech. Došlo u nich k letálním následkům po styku s běžně nezávažnou bakteriální infekcí. Prolaktin patřil mezi první hormony, o kterých bylo známo, že se jejich sérové koncentrace při akutní stresové

odpovědi zvyšují. Nárůst koncentrací může být zprostředkován vasoaktivními intestinálními peptidy, oxytocinem, dopaminergními drahami, nebo dalšími, zatím neznámými faktory. Roli mohou hrát i cytokiny. Zda hyperprolaktinémie během iniciální fáze u kriticky nemocného pacienta přispívá k aktivaci imunitní kaskády, zatím není jasné.

V chronické fázi kriticky nemocných už nejsou hodnoty prolaktinu v séru zvýšeny tolik jako v akutní fázi a dochází ke snížení pulzní sekrece. V posledních studiích na zvířatech bylo objeveno, že sekrece prolaktinu byla u chronicky nemocných zvířat, ve srovnání se zdravými jedinci, narušena. Není známo, zda by snížená sekrece prolaktinu v pozdější fázi mohla hrát roli v porušení imunitního systému nebo přispět ke zvýšené náchylnosti k rozvoji infekce, což je pro tyto pacienty charakteristické. U exogenně podaného dopaminu, často využívaného jako inotropní látky u pacientů v kritickém stavu, byl prokázán supresivní vliv na sekreci prolaktinu a současně zvýšený výskyt dysfunkce T-lymfocytů a porušení neutrofilní chemotaxe (Vanhorebeek and Van Den Berghe, 2006).

3.5 Terapeutické využití hormonů u kriticky nemocných pacientů

3.5.1 Hormony štítné žlázy

Porušení hormonů štítné žlázy, při kterém je celková koncentrace trijodtyroninu (T3) snížena, je častý jev vyskytující se u vážně zraněných pacientů a u pacientů s těžkou infekcí. Jedná se pravděpodobně o normální odpověď s cílem šetřit energii. Dochází k omezení schopnosti organismu přeměnit tyroxin (T4) na aktivní formu trijodtyroninu (T3). Tento jev se může rozvíjet v rámci potřeby organismu snížit energetický výdej a šetřit proteiny. Tyto změny v akutní fázi nemoci mohou být tedy výhodné a nevyžadující intervenci (Faber and Siervo, 2014).

Během prolongované fáze nemoci se objeví hypotalamická suprese, která by už z léčby mohla profitovat. Avšak v současné době je kontroverzní otázkou, zda je podání tyroidních hormonů kriticky nemocným pacientům prospěšné, nebo naopak. Bylo provedeno několik studií, které se snažily na tuto otázku odpovědět. Vzhledem k tomu, že farmakologické dávky T4 hormonu vyústily v progresivní supresi TSH, bylo jako alternativní řešení, na místo podání T3 a T4, navrženo podání TRH. Při podání TRH není zabráněno zpětnovazebné regulaci, a nehrozí tak předávkování (Aminoff *et al.*, 2014b).

3.5.2 Glukokortikoidy

U kriticky nemocných pacientů dochází k aktivaci hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy, jako reakci na stres. Zvyšují se hladiny adrenokortikotropního hormonu a následně se také zvýší produkce kortizolu kůrou nadledvin. Tento jev je nezbytnou součástí adaptační reakce na stresovou situaci, nemoc, a pomáhá tak udržet buněčnou a orgánovou rovnováhu. Avšak akutní adrenální insuficience je častá a velmi neorganizovaná porucha u kriticky nemocných pacientů. Adrenální insuficience může vzniknout ze tří různých příčin: (1) primárně selháním nadledvinek, (2) selháním hypotalamo-hypofyzární osy, (3) resistencí k ACTH (adrenokortikotropnímu hormonu, kortikotropinu). O jakou příčinu se jedná, lze rozlišit na základě provedení LD-ACTH (low dose = nízká dávka ACTH) a HD-ACTH (high dose = vysoká dávka ACTH) testů. Primární selhání nadledvinek je charakterizováno nízkou základní hladinou kortizolu ($< 25 \mu\text{g/dL}$), která zůstává pod hodnotou $25 \mu\text{g/dL}$ po podání jak nízké, tak vysoké dávky kortikotropinu. Pokud je adrenální krize způsobená selháním hypotalamo-hypofyzární osy, základní hladina kortizolu je $< 25 \mu\text{g/dL}$, ale po podání jak nízké, tak vysoké dávky se zvýší nad hodnotu $25 \mu\text{g/dL}$. ACTH rezistence je charakterizována základní hladinou kortizolu $< 25 \mu\text{g/dL}$, která se nezvýší po podání nízké dávky kortikotropinu, ale vzroste nad hodnotu $25 \mu\text{g/dL}$ po podání vysoké dávky kortikotropinu. Mezi specifické symptomy adrenální insuficience u kriticky nemocných pacientů patří hypotenze s rezistencí na tekutinovou resuscitaci, eosinofilie, hyponátrémie a hyperkalémie, nedostatečná tvorba hypofyzárních hormonů (gonadotropin, tyreoliberin, nedostatek ADH) a vznik diabetu insipidu. Pacienti jsou závislí na podání vazopresních látek. Mezi nespecifické symptomy patří slabost a únava, váhový úbytek, nauzea, zvracení, průjem, anémie, metabolická acidóza nebo horečka neznámého původu (Marik and Zaloga, 2002). Na základě zmíněných symptomů je velmi těžké adrenální insuficienci diagnostikovat, proto je doporučeno a u septických pacientů se jeví jako nejpraktičtější využití kortikotropinového testu (Annane, 2008). U kriticky nemocných pacientů vyžadujících podání vazopresních látek by mělo být vždy přehodnoceno, zda se nejedná o adrenální insuficienci. Nejčastější příčinou adrenální insuficience u kriticky nemocných pacientů je sepsa a SIRS, vznikající na podkladě cirkulujících supresivních faktorů, které vznikají při zánětu. V těchto případech je nutné časně rozpoznání, protože neléčení pacienti mají vysoké riziko úmrtnosti. Systémové zánětlivé stavy, jako je sepsa, jsou spojeny jak s primární, tak sekundární adrenální insuficiencí, nicméně po vyléčení zánětu jsou reverzibilní. Zvládnutí adrenální insuficience vyžaduje exogenní podání kortikosteroidů. Jak bylo zmíněno dříve, u kriticky nemocných pacientů dochází ke ztrátě

diurnálního vylučování kortizolu, a tak není nezbytně nutné udržet určité hladiny kortizolu v konkrétním čase během dne, což je odlišné od pacientů užívajících kortikosteroidy dlouhodobě v chronické terapii, u nichž je doporučováno podávat hormony substitučně v ranních hodinách, aby tak byl kopírován diurnální rytmus (Marik and Zaloga, 2002).

Avšak otázkou je, jaké zvolit dávkování. Současná data navrhují, že „stresové dávky“ hydrokortizonu (200 mg/den), které jsou doporučovány u kriticky nemocných pacientů, u kterých se předpokládá rozvoj adrenální krize, jsou nejméně třikrát vyšší, než by byla dávka potřebná (Boonen *et al.*, 2013).

Sepse je často spojována s nízkým výskytem kortizol vázajícího globulinu a s nízkými hodnotami albuminu, což vede ke zvýšeným hladinám volného kortizolu. Avšak nevázaný hormon nemusí být doručený k cílovým tkáním nebo orgánům. Mezi mechanismy přispívající k tkáňové rezistenci ke kortikoidům patří down regulace glukokortikoidních receptorů α , snížená afinita ke kortizolu, nebo zvýšená aktivita 11β - hydroxysteroid dehydrogenázy, vedoucí k zvýšenému rozkladu kortizolu (Annane, 2008).

3.5.3 Katecholaminy

Katecholaminy jsou široce využívány u pacientů, u nichž dochází k oběhovému selhání. Patří mezi nejvíce používané léky u kriticky nemocných pacientů, u nichž se uplatní zejména při selhávání kardiovaskulárního systému. Katecholaminy mají pozitivní efekt na srdeční funkci a prokrvení a okysličení tkání. Adrenalin přímo ovlivňuje spotřebu kyslíku a produkci tepla. Zdá se, že adrenalin má, v porovnání s ostatními katecholaminy, největší termogenní efekt. Plazmatická molární koncentrace dopaminu vyžaduje ke zvýšení spotřeby kyslíku o 15 % až 150krát vyšších hodnot ve srovnání s adrenalinem nebo noradrenalinem. To pravděpodobně souvisí s rozdílem jejich účinku na beta receptorech. U kriticky nemocných pacientů se ale ukázalo, že efekt katecholaminů na zvýšenou spotřebu kyslíku je více variabilní v porovnání se zdravými jedinci. V některých individuálních případech u kriticky nemocných bylo pozorováno i snížení spotřeby kyslíku s nízkým srdečním výdejem, kdy pacienti na podání katecholaminů nereagovali. U kriticky nemocných pacientů katecholaminy ovlivňují organismus přímou stimulací tkání k vyšší spotřebě kyslíku (Rampinelli, 2013).

3.5.4 Inzulín

Bylo prokázáno, že při patofyziologických stavech, jako je stres nebo trauma, je účinnost inzulínu snížena, proto hodnoty glykémie nejsou dostatečně regulovány a zůstávají zvýšené. Je známo, že s rozvojem hyperglykémie souvisí řada rizik. Avšak zatím nebylo prokázáno, že by tato rizika byla jasnou indikací pro podání inzulínu. Zda normalizace hladiny glukózy v krvi podáváním inzulínu zlepšuje prognózu u takovýchto pacientů, je stále velkým otazníkem.

Terapeutický význam inzulínu u kriticky nemocných pacientů spočívá především v jeho anaboličtém působení. Inzulín snižuje hyperglykémii a také zabraňuje glukoneogenezi a glykogenolýze v játrech. Z fyziologických účinků inzulínu vyplývá, že snižuje proteokatabolismus, a tak zlepšuje dusíkatou bilanci.

Byla provedena studie, ve které byli pacienti rozděleni do dvou skupin, první skupina pacientů byla na intenzivní inzulínové terapii, kdy hladiny glukózy byly udržovány v rozmezí 80–110 mg/dl. Druhá skupina pacientů podstoupila konvenční terapii, tzn. že inzulín byl podán pouze v případech, kdy hodnoty glukózy přesáhly hranici 215 mg/dl. Pokud by byly hodnoty ještě vyšší, došlo by ke glykosúrii a rozvoji hypovolémie. Výsledkem bylo, že intenzivní inzulínová terapie snížila mortalitu během hospitalizace na jednotce intenzivní péče na 4,6 % oproti konvenční terapii s 8% mortalitou. Význam intenzivní inzulínové terapie byl prokázán u pacientů, kteří strávili na JIP více než pět dní. Největší snížení mortality na základě intenzivní inzulínové terapie bylo zaznamenáno u pacientů s vícečetným orgánovým selháním a sepsí. Intenzivní inzulínová terapie také snížila (1) celkovou nemocniční mortalitu o 34 %, (2) výskyt infekcí krevního řečiště o 46 %, (3) akutní renální selhání vyžadující dialýzu nebo hemofiltraci o 41 % (4) průměrnou hodnotu transplantace červených krvinek o 50 % a (5) polyneuropatii u kriticky nemocných pacientů o 44 %. Navíc pacienti na intenzivní inzulínové terapii nevyžadovali plicní mechanickou ventilaci.

Průměrný příjem kalorií, mimo bílkovinné, byl $19,1 \pm 7,1$ kcal na kilogram za 24 hodin u skupiny s konvenční terapií a $18,5 \pm 7,5$ kcal na kilogram za 24 hodin u skupiny pacientů s intenzivní terapií. Nejvyšší příjem kalorií, mimo bílkovinné, byl v obou skupinách stejný, a to 24 ± 10 kcal na kilogram za 24 hodin. Průměrný příjem dusíku byl $0,15 \pm 0,06$ g na kilogram za 24 hodin u pacientů s konvenční terapií a $0,14 \pm 0,06$ g na kilogram za 24 hodin u pacientů s intenzivní terapií.

Výše uvedené nabízí i možné vysvětlení selhání terapie růstovým hormonem jako anabolické léčby u dlouhodobě kriticky nemocných pacientů. Růstový hormon totiž podstatně zvyšuje inzulínovou rezistenci a hyperglykémii a zdvojnásobuje mortalitu mezi kriticky nemocnými pacienty, především z důvodu orgánového selhání a sepse (Brown Z, Selke S, Zeh J, 2013).

Existují ale i studie, např. NICE-SUGAR study, které došly k opačným závěrům. V NICE-SUGAR studii byla prokázána vyšší mortalita u pacientů, u kterých byla sledována těsná kontrola glykémie, tzn. mezi hodnotami 81–108 mg/dl, oproti té skupině pacientů, u kterých bylo cílem dosáhnout hodnot pod 180 mg/dl. Jedním z největších rizik, které u pacientů s intenzifikovaným režimem hrozilo, byla hypoglykémie. Ve skupině pacientů s intenzifikovaným režimem se vyskytla v 6,8 %, zatímco ve skupině pacientů s konvenční léčbou se vyskytla pouze v 0,5 % (Hickok *et al.*, 2014). U kriticky nemocných pacientů je zpravidla obtížné hypoglykémii rozeznat jinak než na základě naměřených hodnot glykémie v krvi. Charakteristické příznaky hypoglykémie jako pocení, palpitace, úzkost, tachykardie, pocit hladu, bolest hlavy, poruchy vidění, křeče a zmatenost je totiž velmi obtížné u kriticky nemocných pacientů zaznamenat, neboť mohou být velmi často maskovány (Zadák, 2008c). Těsná glykemická kontrola může souviset s vyšším rizikem mozkové energetické krize, což jednak souvisí s rozvojem hypoglykémie, ale i vznikem neuroglykopenie v době, kdy je zvýšený energetický nárok mozkových buněk (Marik and Preiser, 2010).

V současnosti nejsou informace o možném významu v proměnlivosti koncentrace glukózy, ale existuje domněnka, že kolísání glukózové koncentrace může být patofyziologicky závažné, především z neurologického hlediska. Moritoki E. *et al.* ve své studii uvádí, že variabilita glukózové tolerance byla významným a nezávislým prediktorem nemocniční úmrtnosti, dokonce že byla možná ještě významnějším prediktorem než průměrná hodnota glukózové koncentrace (Egi *et al.*, 2006).

Pozitivní efekt (tj. snížená mortalita) intenzivní inzulínové terapie byl zaznamenán v případech, u kterých byla velká část kalorického příjmu podána intravenózně. Naopak negativní efekt inzulínové intenzivní terapie byl pozorován v případech, kde byla podávána enterální výživa. Zatím nejsou data, která by podporovala využití intenzivní inzulínové terapie u kriticky nemocných pacientů s enterální výživou (Marik and Preiser, 2010).

Studie DIAFIC si dala za cíl určit výskyt glukózové nestability u pacientů přijatých na JIP a identifikovat rizikové faktory pro rozvoj DM v budoucnu. Do studie bylo zahrnuto celkem

338 pacientů, předem byli vyloučeni ti, kteří už dříve trpěli DM nebo užívali léky snižující glykémii. Jako prahová hodnota pro stresovou hyperglykémii byla v této studii stanovena hodnota 140 mg/dl. Pacienti byli navštíveni přibližně šest měsíců po ukončení hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Byli dotazováni podle dotazníku FINDRISC (Finnish diabetes risk score), jenž zahrnuje věk, body mass index, obvod pasu, stravování, fyzickou aktivitu, hodnoty krevního tlaku a informace o rodinných predispozičních faktorech. Dále byli pacienti dotazováni, zda jsou kuřáci, nebo nekuřáci a jaké léky užívají. U pacientů byl proveden orální glukózový toleranční test (OGTT). Výsledkem bylo, že 35 % pacientů mělo abnormální výsledek orálního glukózového tolerančního testu, 8 % mělo pouze zvýšené hodnoty glukózy, 13 % mělo pouze zhoršenou inzulínovou rezistenci, 7 % mělo obojí, tzn. zvýšené hodnoty glukózy i zhoršenou inzulínovou rezistenci, a u 7 % případů (tj. u 24 pacientů) byla zaznamenána kritéria pro diagnózu DM. Mezi těmito 24 pacienty, u kterých byl diagnostikován DM, bylo pouze 5, kteří měli $HbA1c \geq 6,5$ % v době OGTT, což ukazuje, že DM byl diagnostikován v raných stádiích. Na druhé straně jeden z těchto 24 pacientů diagnostikován na základě hodnot $HbA1c \geq 6,5$ % by na základě výsledku OGTT diagnostikován nebyl. Pacienti, u kterých se objevila SH (stresová hyperglykémie) během hospitalizace na JIP měli vyšší sklon k častějšímu výskytu glukózové nestability ve srovnání s druhou skupinou, skupinou normoglykemických pacientů. To ale neznamená, že by se u pacientů s normálními glykemickými hodnotami porušení glukózového metabolismu vůbec nevyskytlo. Vyšší tendence ke glukózové nestabilitě byla zaznamenána u pacientů s chirurgickým zákrokem, oproti pacientům na medikamentózní terapii. Vasopresní a ionotropní látky, ale ne kortikoidy, byly častěji podávány u pacientů, u nichž se později rozvinula glukózová nestabilita. Pacienti, u kterých se vyskytla glukózová nestabilita, měli při příjmu na JIP vyšší hodnoty $HbA1c$ a vyžadovali vyšší dávky inzulínu na den. Vyšší vstupní hodnoty $HbA1c$, včetně hodnot zvýšených, ale stále ještě normálních, byly dány do souvislosti s potřebou vyšších dávek inzulínu během hospitalizace na JIP a posléze s vyšším rizikem rozvoje inzulínové nestability. Lze tedy usuzovat, že nad určitým prahem závažnosti onemocnění stupeň SH není určen pouze závažností onemocnění jako takového, ale může být určen i základní rezervou glukózového metabolismu. To by potvrdilo hypotézu, že SH je projevem latentní existence glukózové nestability. Některé výstupní metabolické parametry (CRP, laktát, průměrné a maximální hodnoty glukózy) byly vyšší u pacientů s narušeným glukózovým metabolismem. U těchto pacientů bylo také výrazně vyšší FINDRISC skóre. Z výsledků studie vyplynulo, že pokud se FINDRISC skóre zvýší o jeden bod, zvýší se riziko rozvoje glukózové nestability o 10 %. Pacienti

se SH byli v závažnějším stavu na základě ukazatelů SOFA skóre, vyšší potřeby ionotropních a vasopresních látek, vyšší potřeby mechanické ventilace a delšího pobytu na JIP.

Výskyt SH je častý i u nediabetických pacientů, ale zda se jedná o manifestaci latentní glukózové nestability, a je tak u individuálních jedinců vyšší riziko pozdějšího rozvoje DM, je zatím nejasné. Ve studii bylo zjištěno, že SAPS III skóre může být jako ukazatel pro poruchu glukózového metabolismu v post-hospitalizační fázi. Také vyšší hodnoty FINDRISC skóre znamenají vyšší riziko poruchy glukózového metabolismu.

Závěrem studie je, že porušený glukózový metabolismus byl pozorován u každého třetího pacienta přibližně osm měsíců po přijetí na JIP. SH během hospitalizace na JIP může být projevem latentního zhoršení glukózového metabolismu. Skutečnost, že zhoršení glukózového metabolismu se nevyskytlo pouze u těch, u kterých se projevila SH, ale i u těch, u kterých během hospitalizace na JIP byly naměřeny normální hodnoty glykémie, potvrzuje fakt, že SH není jediným faktorem pro predikci pozdějšího rozvoje glukózové nestability. Klinicky relevantní faktory spojené se vznikem porušeného glukózového metabolismu dle této studie jsou vysoké FINDRISC skóre a vyšší SAPS III při vstupu. Tyto dva skórovací systémy mohou sloužit jako efektivní, rychlá a nenákladná cesta pro odhad rizika porušení glukózového metabolismu nebo rozvoje DM. Systematický screening a včasné rozpoznání porušeného glukózového metabolismu nebo DM může vést k optimalizaci terapeutického managementu (Van Ackerbroeck *et al.*, 2015).

Z výše uvedeného vyplývá, že na otázku, zda podávat inzulín u kriticky nemocných pacientů, existuje mnoho nejednoznačných názorů. Názory na tuto problematiku vycházejí ze studií, které zatím nemají shodné výsledky. Je tedy potřeba ještě pokračovat ve výzkumu a navrhnout správný design studií, na základě kterých by mohlo být na otázku, jak podávat inzulín u kriticky nemocných pacientů, správně a s jistotou odpovězeno. Prozatím je nutné respektovat princip „primum non nocere“. Inzulín by měl být podáván pouze těm pacientům, u kterých bude zajištěna správná aplikace, správné měření a kontrola hladin glukózy, aby se tak předešlo vzniku hypoglykémie, zvýšeným výkyvům hladiny glukózy, hypokalémii a dalším, zatím neznámým rizikům. U pacientů, u kterých nebude toto zajištěno, by k těsné regulaci glykémie nemělo být přistoupeno právě z důvodu příliš vysokého nebezpečí výše zmíněných rizik (Van den Berghe *et al.*, 2009).

3.5.5 Růstový hormon

Byla vytvořena domněnka, že substituční podání GH by mohlo u pacientů hospitalizovaných na JIP kompenzovat periferní nedostatek GH a vyrovnat probíhající katabolismus. S výhodou by bylo využito anabolického účinku, který kromě růstového hormonu má i inzulín. Nicméně, jak bylo zmíněno dříve, účinek inzulínu je u kriticky nemocných pacientů snížený. Několik malých studií vypadalo zpočátku velmi slibně. Ale během randomizované studie muselo dojít k přerušení podávání farmakologických dávek GH. Po provedení bezpečnostní kontroly studie se totiž ukázala vyšší úmrtnost u pacientů léčených GH. Nepodařilo se odhalit přesný mechanismus, který by tuto úmrtnost způsoboval. Odhaduje se, že podání tak vysokých dávek (až dvacetinásobek substituční dávky) může zhoršovat hypoglutaminémií a hyperglykémii, oboje spojené s horšími výsledky terapie. Kombinované podání GH a IGF-1 se zdají být jako lepší volba, neboť se sčítá jejich anabolický efekt a neutralizují se jejich vzájemné nežádoucí účinky. Při podávání GH intravenózně v pulzech tak, aby byla napodobena endogenní sekrece, spolu v kombinaci s glutaminem a za současného udržování těsné glykemické kontroly, bylo dosaženo snížení katabolismu, ale došlo k zesílení inzulínové rezistence. Jako alternativní řešení se jeví léčba pomocí hypotalamo-stimulujících faktorů, čímž lze dosáhnout vyšší efektivity a bezpečnosti v porovnání s podáním hypofyzárních nebo periferních hormonů. Nejenže podání sekretagogů obnovuje pulzní sekreci GH, ale evokuje také zvýšení IGF-1. Navíc ghrelin, což je nedávno objevený sekretagog GH, ukázal přínosný efekt na katabolickou ztrátu proteinů u několika zvířat, které sloužily jako modely kriticky nemocných pacientů. Avšak další studie k prokázání terapeutického potenciálu ghrelu pro snížení wasting syndromu u kriticky nemocných pacientů zatím nejsou k dispozici (Aminoff *et al.*, 2014a).

3.5.6 Pohlavní hormony

Na podání androgenních hormonů kriticky nemocným pacientům existují dva protichůdné názory. Na jednu stranu se podání androgenních hormonů nemocným pacientům může zdát jako výhodné z hlediska potlačení katabolismu. Na druhou stranu podle některých studií provedených na zvířatech existuje možnost, že testosteron působí supresivně na imunitní systém a myokardiální funkci u kriticky nemocných pacientů. V terapii se využívají androgenní hormony, které byly odvozeny od struktury testosteronu. Zatím nebyl

odvozen žádný anabolický steroid, který by zároveň neměl androgenní nežádoucí účinky. Mezi nejčastěji používané anabolické steroidy patří oxandrolon a nandrolon (Spratt, 2001).

3.6 Nutriční podpora u kriticky nemocných pacientů v souvislosti se změnou hormonálního a cytokinového řízení

Schopnost jednotlivých živin ovlivnit aktivitu buněk imunitního systému byla označena pojmem „imunonutrice“. Existuje převažující představa, že správný výběr živin může zlepšit buňkami navozenou imunitní odpověď způsobem, který je klinicky významný. V kontextu u pacientů vyžadujících umělou výživu je tento pojem rozšířen a zahrnuje modifikaci hyperzánětlivého procesu (včetně oxidativního stresu) a zlepšení bariéry v trávicím traktu za účelem prevence bakteriálního rozmístění (Calder, 2007).

Ačkoliv je převažující mínění, že správný výběr živin může přispět ke zlepšení imunitní odpovědi, a tak i celkovému výstupu, existují i protichůdné názory. Se zaměřením na výsledky jednotlivých studií jedna z metaanalýz navrhuje, že imunonutrice nemá celkový vliv na mortalitu, infekční komplikace, délku hospitalizace na jednotce intenzivní péče nebo na dobu mechanické ventilace. Imunonutrice je ale spojená se zkrácenou dobou celkové hospitalizace. Existuje i podskupina analýz, které prokazují, že imunonutrice může více uškodit než prospět. Dokonce i některé studie vysoké kvality jsou spojeny s výrazným zvýšením mortality a výrazným snížením infekčních komplikací. Jedním z možných vysvětlení pro snížení výskytu infekcí a zkrácené hospitalizace je, že více pacientů zemře a zemrou už v časně fázi jejich nemoci, a tak dojde ke snížené možnosti vzniku infekce. Toto tvrzení může být do určité míry podporované jednou z největších randomizovaných studií u kriticky nemocných pacientů. V této studii, Atkinson *et al.* porovnávají skupinu pacientů s imunonutricí a skupinu pacientů se standardní výživou, v celkovém rozsahu 398 kriticky nemocných pacientů. Z pacientů dostávajících imunonutrici zemřelo 48 %, oproti tomu v kontrolní skupině 44 %. Nebyl pozorován žádný významný rozdíl týkající se délky hospitalizace. Po restrikci dat na 25 % randomizovaných pacientů, kteří obdrželi specifické množství enterální výživy v rámci prvních 72 hodin, bylo pozorováno významné zkrácení doby mechanické ventilace a délky hospitalizace na jednotce intenzivní péče u té skupiny pacientů, které byla podávána imunonutrice. Avšak pacienti, kteří dostávali imunonutrici, měli vyšší sklon k mortalitě, což může vysvětlit, proč byla snížena doba hospitalizace. Také

studie, kterou provedl Bower *et al.*, demonstruje, že zemřelo významně více pacientů ve skupině, které byla podávána imunonutrice v porovnání s kontrolní skupinou (Heyland *et al.*, 2001).

Mezi živiny, které ovlivňují imunitní systém prostřednictvím umělé výživy, se řadí ty, u kterých se na zvířecích modelech prokázalo zlepšení funkce imunitního systému, regulace zánětu, udržení nebo zlepšení funkce bariéry v trávicím traktu nebo zlepšení antioxidační obrany, a ty, u kterých se prokázala bezpečnost a účinnost v klinických studiích provedených u relevantních skupin pacientů. Umělá výživa obsahuje makronutrienty i mikronutrienty včetně sacharidů, lipidů, proteinů a/nebo peptidů a celé škály vitamínů a stopových prvků. Umělá výživa ovlivňující imunitní systém zahrnuje tyto uvedené složky ve zvýšeném množství nebo nějaké další živiny. Mezi konkrétní živiny, které jsou potenciálně důležité jako složky imunonutrice, patří glutamin, arginin, N-acetyl cystein, rozvětvené aminokyseliny, nukleotidy, dlouhé řetězce n-3 mastných kyselin, antioxidanty, stopové prvky a taurin. Základní význam jednotlivých složek je uveden v následující tabulce (Tabulka 2) (Calder, 2007).

Glutamin	nejhojnější aminokyselina v krvi a v poolu volných aminokyselin; důležité palivo pro buňky imunitního systému; intramuskulární a plasmatické koncentrace glutaminu se snižují po chirurgickém zákroku, při sepsi, nádorové kachexii a popáleninách; u zvířat pokusy s glutaminem zlepšily funkci T-buněk a zesílily rezistenci k infekčním patogenům; glutamin u zvířat také zlepšil imunitu spojenou s gastrointestinálním traktem
Arginin	souvisí s proteinovou, močovinovou a nukleotidovou syntézou a tvorbou ATP; prekurzor oxidu dusnatého, silný imunoregulační mediátor a mediátor krevního průtoku, který je cytotoxický vůči tumorovým buňkám a některým mikroorganismům; prekurzor pro syntézu polyaminů, které hrají klíčovou roli v replikaci DNA, regulaci buněčného cyklu a buněčného dělení; u zvířecích experimentů arginin snížil involuci thymu spojenou s traumatem, zesílil proliferaci lymfocytů, aktivitu NK buněk, cytotoxicitu makrofágů a zlepšil opožděný typ hypersenzitivity, rezistenci k bakteriálními infekcím, přežití u sepsi a popálenin; u zdravých jedinců podání argininu zvýšilo proliferaci krevních lymfocytů při odpovědi k mitogenům a zlepšil hojivost tkání
N-acetyl cystein	cystein je složkou antioxidačního glutationu; koncentrace glutationu v játrech, plicích, tenkém střevě a buňkách imunitního systému se během zánětlivé odpovědi snižuje a tomuto snížení lze předejít v některých orgánech poskytnutím cysteinu; glutation zesiluje aktivitu T-buněk, zlepšuje buněčně zprostředkovanou imunitní funkci a snižuje produkci zánětlivých cytokinů

Rozvětvené aminokyseliny	glutaminové prekurzory; některé (limitované) důkazy: zlepšení imunitní funkce a zvýšení rezistence k infekci ve studiích na zvířatech
Nukleotidy	součástí DNA a RNA struktury, energetický metabolismus, signál transdukce, biosyntéza fosfolipidů a regulace enzymové aktivity; aktivace lymfocytů způsobuje rychlý nárůst na požadavky nukleotidů pro pokrytí časného vzrůstu energetických požadavků a pozdější potřebu syntézy RNA pro produkci proteinů a DNA pro buněčné dělení; na zvířecích pokusech nukleotidy zlepšují funkci T buněk, protilátkovou odpověď, opožděný typ hypersenzitivity a rezistenci k patogenům
n-3 mastné kyseliny s dlouhými řetězci	nadměrné množství arachidonové kyseliny (n-6 mastná kyselina s dlouhým řetězcem) může podpořit zánětlivý proces a potlačit buněčně zprostředkovanou imunitu; od arachidonové kyseliny jsou odvozeny eikosanoidy spojené s traumatem, popáleninami a akutním respiračním syndromem; n-3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem působí opačně než arachidonová kyselina; in vitro, u zvířat a zdravých dobrovolníků bylo prokázáno protizánětlivé působení (snížená produkce zánětlivých eikosanoidů a cytokinů, zvýšená produkce resolvinů, tj. lipidových mediátorů s protizánětlivým působením); na zvířecích pokusech zvýšená rezistence k endotoxinům
Vitamíny s antioxidačním působením	udržení antioxidační obrany; prevence oxidativního stresu a lipidové peroxidace (oxidativní stres způsobuje zánět a lipidové peroxidázy jsou imunosupresivní); vitamín E zlepšuje odpověď T-buněk a buněčně navozenou imunitu
Stopové prvky	zinek, měď a selen jsou složkami hlavních antioxidačních enzymů, udržují antioxidačně protektivní mechanismy; kriticky nemocní pacienti a pacienti po chirurgickém výkonu ztrácí stopové prvky; deficit zinku, mědi a selenu je spojen s narušením imunity a vyšším sklonem k infekcím, zatímco zinek, měď a selen prokázaly zlepšení imunitní funkce u jednotlivců pouze nepatrně
Taurin	je ve vysokých koncentracích přítomný ve většině tkání, zvláště v buňkách imunitního systému; přispívá z 50 % k volnému aminokyselinovému poolu a je nejbohatší sloučeninou obsahující dusík, zvířecí studie ukazují, že taurin zabrání poklesu T-buněk spojeného s rostoucím věkem a zesílí proliferativní odpověď T lymfocytů; v neutrofilech taurin udržuje fagocytární kapacitu a mikrobicidní schopnost interakcí s myeloperoxidázou; u lidí jsou plazmatické koncentrace taurinu při sepsi a traumatu sníženy

Tabulka 2 Vědecké zdůvodnění pro využití živin při podávání umělé výživy za účelem ovlivnění imunity (Calder, 2007).

3.6.1 Glutamin a arginin

Glutamin: Studie u postoperačních pacientů, kteří obdrželi glutamin parenterálně, ukázala zvýšený počet lymfocytů v krvi. Nedávno se ukázalo, že parenterálně podaný glutamin 48 hodin po velkém abdominálním zákroku vedl k lepšímu udržení exprese HLA-DR

na cirkulujících monocytech. Pacienti s rakovinou jícnu léčení radio-chemoterapií měli také vyšší počet lymfocytů v krvi a lepší proliferativní odpověď, pokud dostávali glutamin po dobu 28 dní. Kromě přímého imunologického efektu glutamin zlepšuje bariéru gastrointestinálního traktu u pacientů s rizikem infekce, a to i v případě, že je podán parenterálně.

Zlepšení funkce imunitního systému po podání glutaminu je pravděpodobně klinickou výhodou. Parenterálně podaný glutamin, který následuje transplantaci kostní dřeně, snižuje infekce a délku hospitalizace. Také u pacientů na jednotce intenzivní péče byl pozorován pozitivní vliv glutaminu. U těchto pacientů došlo ke snížení úmrtnosti ve srovnání s kontrolní skupinou, které byla podávána standardní parenterální výživa.

U pacientů, kterým byl glutamin podáván, bylo pozorováno, že i po propuštění dochází k celkovému zvýšení počtu lymfocytů v krvi.

U novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností, u kterých byla podávána výživa obohacená glutaminem, došlo ke sníženému výskytu sepsí, v porovnání s novorozenci, kterým byla podávána běžná výživa.

Ve studiích, ve kterých byla pacientům podávána enterální výživa obohacená o glutamin (v porovnání s kontrolní skupinou se standardní enterální výživou) od 48 hodin po traumatu, došlo k významné redukci výskytu pneumonie, bakteriálních nákaz a závažných sepsí během 15 dní po inzultu. Nedošlo však ke snížené mortalitě. Tento zlepšený klinický výstup u pacientů dostávajících glutamin byl spojen se zvýšenou expresí HLA-DR u monocytů a zvýšenou produkcí IFN- γ T buňkami ex vivo.

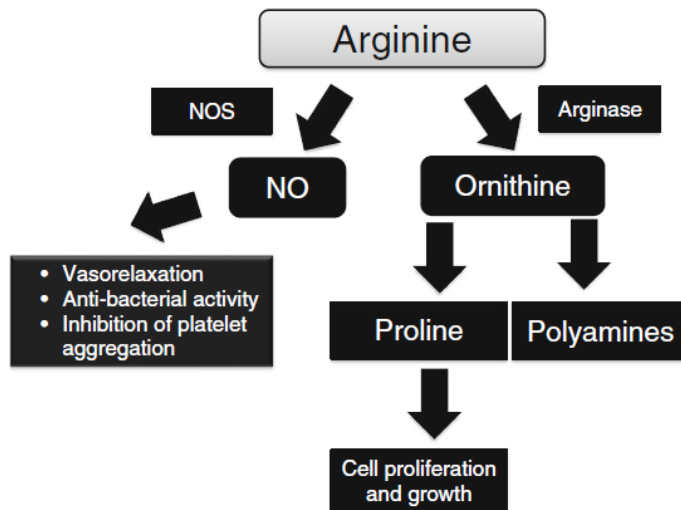
Novak *et al.* provedli metanalýzu 14 studií, zabývajících se podáním glutaminu, jak parenterální, tak enterální cestou, u pacientů po chirurgickém zákroku a u kriticky nemocných, včetně těch s transplantací kostní dřeně a předčasně narozených dětí. Užití glutaminu bylo spojeno se sníženým výskytem infekčních komplikací (RR=0,81), sníženou délkou hospitalizace (o 2,6 dnů kratší) a sníženou mortalitou (RR=0,78). U pacientů po chirurgickém zákroku glutamin snížil infekci a délku hospitalizace, ale neovlivnil mortalitu. Pozitivní ovlivnění mortality bylo zaznamenáno u kriticky nemocných pacientů, speciálně v případě, když byl glutamin podáván parenterálně ve vysokých dávkách.

Murray a Pindora provedli metanalýzu parenterálního podání glutaminu u transplantace kostní dřeně a prokázali sníženou délku hospitalizace (o 6,2 dnů kratší) a snížený rozvoj

pozitivních krevních kultur (RR=0,23). Došli k závěrům, že pacientům s transplantací kostní dřeně a gastrointestinální insuficiencí by měl být podán glutamin (Calder, 2007).

Arginin: Vzniká buďto syntézou de novo z citrulinu, nebo při štěpení bílkovin. Arginin přijímaný potravou je přednostně vstřebáván v jejunu, ale jeho absorpce je zde nízká. Má nezastupitelnou roli při transportu, skladování a exkreci dusíku a při odstraňování amoniaku skrz močovinový cyklus. Arginin indukuje uvolnění somatotropinu, prolaktinu, ale také inzulínu. Vlivem argininu je zlepšena i produkce inzulínu podobných růstových faktorů a uvolnění hormonů, jako je glukagon, somatostatin, střevní polypeptidové hormony a katecholaminy. Arginin je prekurzorem růstových hormonů, jako je putrescin, spermin a spermidin. Může zlepšit některé morfologické aspekty, jako je například stimulace proliferace enterocytů. Hraje také důležitou roli v imunitním systému, kde je zvláště důležitý v metabolismu makrofágů a T-lymfocytů. Zlepšuje aktivitu makrofágů, zvyšuje poměr CD4/CD8 a zvyšuje počet lymfocytů v Peyerových plátech. Dále se ukázalo, že zvyšuje hladiny imunoglobulinu A a expresi messengerové ribonukleové kyseliny, která souvisí s produkcí Th1 a Th2 cytokinů. Arginin se tedy pravděpodobně podílí na imunitně buněčné i humorální.

Je také hlavním přenašečem dusíku a složkou bílkovin. Převládající degradační cesty probíhají za účasti arginázy nebo syntázy oxidu dusnatého. V závislosti na tom, do které metabolické cesty arginin vstoupí, mohou vznikat různé produkty o různé koncentraci (Obrázek 7). Proto arginin významně ovlivňuje některé procesy během kritického onemocnění. Pozitivně přispívá k procesu hojení. Skrz tvorbu glutamátu arginin může poskytnout zvýšené množství prolinu a hydroxyprolinu, což jsou substráty potřebné při syntéze pojivové tkáně. Dále se účastní zánětlivých a imunitních procesů a přispívá k lepšímu okysličení buněk (Correia and Martindale, 2015) (Suchner et al., 2002).



Obrázek 7 Degradční cesty argininu a jejich koncové metabolity (Correia and Martindale, 2015).

Zdá se, že k deficitu argininu u kriticky nemocných pacientů dochází v důsledku nízkého příjmu, zvýšené degradace nebo poškozené de novo syntézy.

Jak už bylo výše zmíněno, arginin má také důležitou roli jako prekurzor oxidu dusnatého. Oxid dusnatý je malá sloučenina, která v buňce volně difunduje z místa vzniku na místo působení. Oxid dusnatý může v organismu působit jak prospěšně, tak destruktivně, a to v závislosti na množství. Během septického stavu je role oxidu dusnatého kontroverzní. Na jedné straně masivní uvolnění oxidu dusnatého vede k vazorelaxaci, refrakterní hypotenzi a šoku, který je spojován se závažnou hypoxií, což může vyústit až v orgánové selhání. Na druhou stranu na ledviny může lokální vazodilatace působit protektivně. Také inhibice srážení krevních destiček a adheze leukocytů patří mezi pozitivní efekty oxidu dusnatého (Correia and Martindale, 2015).

Oxid dusnatý odvozený od argininu dále hraje nezbytnou roli při regulaci zánětu a imunity. Přispívá k negativnímu ionotropnímu a chronotropnímu efektu srdce, zhoršené koagulaci a vaskulární dilataci.

Oxid dusnatý také inhibuje klíčové enzymy, hraje tak pravděpodobně důležitou roli v regulaci energetického metabolismu a spotřeby kyslíku, viz následující tabulka (Tabulka 3). Avšak v současnosti lze pouze předpokládat biologické důsledky takovýchto interakcí.

- Enzyme inhibition of energy metabolism
 - glycolysis / gluconeogenesis → Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
 - TCA cycle → cis-Aconitase
 - Electron transfer → Ubiquinone-reductase
 - Cytochrome-c-oxidase

- Enzyme inhibition of DNA synthesis
 - nucleotides → Ribonucleotide-reductase

- Enzyme inhibition of detoxification
 - Biotransformation → Cytochrome P450

Tabulka 3 Možné cíle inhibice klíčových enzymů zprostředkovaných oxidem dusnatým, převzato z Moncada & Higgs, 2001 (Suchner *et al.*, 2002).

Oxid dusnatý produkovaný vaskulárními endoteliálními buňkami přebírá buněčné dýchání během akutních změn v kyslíkové koncentraci. Indukovaná inhibice je kompetitivní s kyslíkem a je plně reverzibilní i po několika hodinách. Tento proces se odehrává na úrovni cytochrom-c-oxidázy. Pokud je oxid dusnatý pod kontrolou mitochondriálních enzymů, pak by mohlo jít o základní biologický mechanismus regulace buněčného dýchání (Suchner *et al.*, 2002).

V současnosti je také pozornost věnována asymetrickému dimethylargininu (ADMA). ADMA působí jako kompetitivní inhibitor syntázy oxidu dusnatého, negativně tedy ovlivňuje produkci oxidu dusnatého. V případě nízkých hladin argininu, nebo naopak vysokých hladin ADMA může dojít ke sníženému poměru arginin/ADMA. Pokles tohoto poměru během nemoci vede k inhibici tvorby oxidu dusnatého a může tak dojít k poškození vaskulární regulace a horší orgánové perfúzi. Zdá se, že u kriticky nemocných pacientů dochází ke zvýšenému množství ADMA, zřejmě v důsledku jaterního a ledvinového selhání. Navíc tito pacienti trpí inzulínovou rezistencí, která vede k rozvoji hyperglykémie. Hyperglykémie pak inhibuje funkci dimethylarginin dimethylaminohydrolázy, která způsobuje přeměnu ADMA na citrulin. Tato nerovnováha vede ke snížené produkci oxidu dusnatého, případně k endoteliální dysfunkci, zvýšení kardiovaskulárního rizika a progresi renálního poškození. Navíc zde hrají svou úlohu i játra, která se také účastní metabolismu ADMA. Zvýšené hladiny ADMA souvisí s vyšší morbiditou a mortalitou u hospitalizovaných pacientů na jednotce intenzivní péče (Correia and Martindale, 2015).

V porovnání s ostatními imunonutrienty je podání argininu jednoznačně nejkontroverznější otázkou. Některé studie poukazují na to, že podání argininu u pacientů s vážnou sepsí a

septickým šokem vedlo k vasodilataci a hypotenzi a souviselo s vyšší mortalitou. Naopak jiné studie hodnotí podání argininu jako pozitivní. V jedné ze studií bylo pozorováno, že při kontinuální infúzi argininu dochází ke zvýšení de novo syntézy a produkci oxidu dusnatého. Dále je popisováno, že u septických pacientů dochází ke zvýšenému štěpení bílkovin, zatímco pokud je podávána infúze s argininem, tak se sníží jak štěpení bílkovin, tak i jejich syntéza. V těchto studiích bylo dále pozorováno zvýšení systolického tlaku a snížení laktátu v arteriální krvi. Je možné, že v důsledku porušení syntézy de novo je během kritického onemocnění argininu nedostatek. Je však velmi obtížné stanovit adekvátní dávku, v současnosti ji zatím s jistotou neumíme správně určovat (Correia and Martindale, 2015).

3.6.2 Lipidy

Lipid, který je typicky využíván v parenterální výživě, je sójový olej, ve kterém n-6 linolová kyselina zastupuje kolem 50 % celkového množství mastných kyselin. Jedna z meta-analýz týkající se celkové parenterální výživy navrhuje, že zařazení lipidů může mít škodlivý dopad, zvláště u velmi nemocných pacientů. Poslední studie u pacientů s gastrointestinálním výkonem ukázaly, že množství podaných n-6 mastných kyselin bylo jedním ze dvou prediktorů délky pobytu v nemocnici, tím druhým bylo zpoždění, kdy se začala podávat výživa. Různé klinické pokusy se sójovým olejem poskytují rozdílné výsledky. Některé poukazují na imunosupresivní efekt, který může mít vliv na horší výstup pacienta, zatímco u jiných nebyl zaznamenán žádný vliv na imunitní odpověď. Nicméně existuje rostoucí názor, že používání lipidových emulzí založených na sójovém oleji není optimální. Jeden z přístupů vedoucí ke snížení linolové kyseliny obsažené v lipidových emulzích je částečné nahrazení sójového oleje. Sójový olej je zpravidla nahrazován dlouhořetězcovými n-3 mastnými kyselinami získanými z rybího oleje. Tímto dosáhneme nejen snížení n-6 mastných kyselin, ale i zvýšení dostupnosti n-3 mastných kyselin. Dle několika studií se rybí olej obsažený v tukových emulzích u pacientů po chirurgickém zákroku podílel na snížení některých zánětlivých mediátorů (leukotrienu B₄, TNF- α , IL-6) a lepším zachováním imunitních funkcí (například exprese monocytů HLA-DR, produkce INF- γ). Některé studie také prokazují kratší dobu hospitalizace v případě, že je parenterálně podáván rybí olej, ale většina z nich nezaznamenala rozdíly ve výskytu infekcí nebo mortalitě (Calder, 2007).

Bylo prokázáno, že předoperační podání rybího oleje, přibližně 8–10 g omega-3 mastných kyselin za den, významně snížilo mortalitu a procento pacientů vyžadujících mechanickou

ventilaci. Kromě snížené mortality byla zkrácena i doba hospitalizace, což může být vysvětleno nižším výskytem komplikací, jako jsou infekce v místě poranění. Avšak pro to v současnosti zatím chybí silný statistický důkaz. Pokud byl rybí olej podán pouze po operaci, nebylo dosaženo dostatečné efektivity. Toto naznačuje, že optimální složení buněčných membrán před spuštěním zánětlivé kaskády je více efektivní v souvislosti s ovlivněním cytokinů. Z toho lze vyvodit, že předoperační nutriční podpora, i u dobře prospívajících jedinců, pozitivně ovlivňuje složení buněčných membrán a může zlepšit výstup pacienta (Tsekos *et al.*, 2004).

Parenterální výživa obsahující rybí olej byla také experimentálně podávána pacientům se sepsí. Byl zaznamenán protizánětlivý efekt včetně sníženého počtu bílých krvinek, séra C-reaktivního proteinu a produkce zánětlivých cytokinů a zvýšené produkce leukotrienu B₅ neutrofilů. Koch a Heller do své studie zahrnuli 268 pacientů s abdominální sepsí, těmto pacientům byly podávány infúze n-3 mastných kyselin. Výsledkem byl výrazně nižší výskyt infekcí, kratší doba hospitalizace a nižší mortalita u pacientů, kteří dostávali vyšší množství rybího oleje.

Dle nových ustanovení by měla enterální výživa u pacientů s akutní dechovou tísní zahrnovat n-3 mastné kyseliny. U pacientů, kterým byly podávány n-3 mastné kyseliny, v porovnání s kontrolní skupinou, totiž po čtyřech dnech léčby významně klesl počet celkových leukocytů a neutrofilů v alveolární tekutině. Také IL-8 v alveolární tekutině byl nižší u experimentální skupiny v porovnání se skupinou kontrolní. Leukotrieny B₄ a TNF- α měly též sklon k nižším hodnotám. Pacienti, kterým byly podány n-3 mastné kyseliny, měli lepší okysličení arteriální krve a docházelo u nich k lepší výměně plynů. Nepotřebovali tak vysoké dodávání kyslíku, vyžadovali ventilaci po zkrácené období a snížila se u nich i doba hospitalizace. Mortalita byla 12 % u experimentální skupiny a 19 % u kontrolní skupiny, tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Skupině pacientů, jejichž strava byla obohacena o n-3 mastné kyseliny, byly navíc současně podávány substráty s triglyceridy, β -karotenem, taurinem, karnitinem a vitamínem C a E. Není tedy možné popsat přesný přínos jednotlivých živin. Pozitivní efekt enterální výživy obsahující n-3 mastné kyseliny zaznamenaly i jiné, nedávno provedené studie. V jedné z těchto studií byli pacienti s akutním plicním zraněním rozděleni na kontrolní skupinu a skupinu obohacenou o n-3 mastné kyseliny a n-6 γ -linolenovou kyselinu po dobu 14 dní. Během 4. a 7. dne se u pacientů na experimentální výživě zlepšilo okysličení a snížila se délka ventilace. Mortalita byla u obou skupin srovnatelná. Studie kterou provedl Gadek *et al.* u pacientů se závažnou

sepsí a septickým šokem ukázala, že pacienti s experimentální výživou měli výrazně lepší okysličení, sníženou potřebu ventilace, kratší dobu na jednotce intenzivní péče a nižší rozvoj orgánové dysfunkce. Tato zlepšení byla spojena s výrazně nižší mortalitou u experimentální skupiny (Calder, 2007).

V některých studiích byly sledovány konkrétní metabolické efekty parenterální výživy obohacené o n-3 nenasycené mastné kyseliny. U pacientů s výživou obohacenou o n-3 nenasycené mastné kyseliny se výrazně snížil energetický výdej ve srovnání s kontrolní skupinou. U pacientů s rakovinou byl při podání rybího oleje pozorován snížený klidový energetický výdej. Tento efekt může souviset se schopností rybího oleje snižovat prozánětlivé cytokiny. Alternativně by se mohlo jednat o sníženou aktivitu sympatického nervového systému indukovanou rybím olejem, ale tato verze je sporná. Jako důsledek sníženého energetického výdeje je sklon energetické a sacharidové rovnováhy být více pozitivní. Avšak výsledkem jedné studie bylo, že celkový energetický výdej, nikoliv však klidový energetický výdej, byl u pacientů s rakovinou, dostávajících proteinovou výživu obohacenou o omega-3 nenasycené mastné kyseliny po dobu nad osm týdnů, zvýšený. V lipidovém metabolismu nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi pacienty s výživou obohacenou o n-3 mastné kyseliny a pacienty s klasickou výživou. Efekt n-3 mastných kyselin na homeostázu glukózy je u lidí i u zvířat vysoce kontroverzní. Některé studie navrhují, že n-3 mastné kyseliny brání rozvoji inzulínové rezistence u krys krmených stravou obsahující vysoké množství tuků, nebo zlepšují inzulínovou senzitivitu u obézních na inzulín rezistentních myší. U zdravých jedinců podání n-3 mastných kyselin nezměnilo glukózovou toleranci, ale snížilo postprandiální plasmatickou koncentraci inzulínu, což naznačuje zvýšenou inzulínovou senzitivitu. U pacientů s inzulínovou rezistencí, poškozenou glukózovou tolerancí nebo diabetem mellitem n-3 mastné kyseliny neuspěly ve smyslu zlepšení glukózové homeostázy. Dle některých studií zvýšily endogenní produkci glukózy a glukoneogeneze, nebo dokonce zhoršily glukózovou toleranci. Mechanismus tohoto efektu n-3 mastných kyselin u pacientů s inzulínovou rezistencí je zatím neznámý. Konkrétně ve studii Tappy *et al.* podání n-3 mastných kyselin jako součást parenterální výživy nemělo žádný významný vliv na metabolismus glukózy. U kriticky nemocných pacientů docházelo ke zvýšenému obratu glukózy a poškozené produkci glukózy a narušení glukoneogeneze. Tyto změny už byly popsány dříve v této práci a jsou považovány za součást metabolické odpovědi na stresovou situaci. Mezi pacienty, kteří dostávali parenterální výživu obohacenou o n-3 mastné kyseliny a pacienty z kontrolní skupiny, nebyl pozorován žádný rozdíl těchto procesů. Rovněž nebyl pozorován rozdíl v hladinách

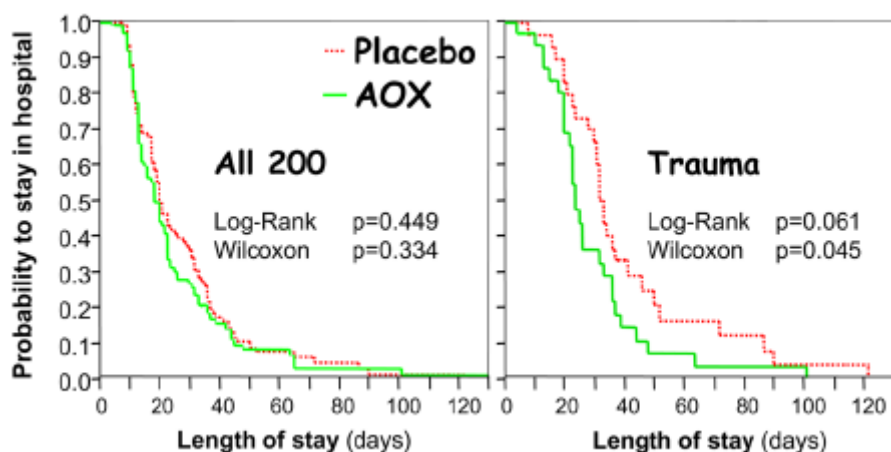
glukózy a inzulínu. Tyto výsledky znamenají, že výživa obohacená o n-3 mastné kyseliny nemá žádný škodlivý efekt na homeostázu glukózy a nepodporuje hyperglykémii u kriticky nemocných pacientů. Nejvíce očekávaným přínosem podání výživy obohacené o n-3 mastné kyseliny je snížená sekrece prozánětlivých cytokinů a nižší neuroendokrinní stresová odpověď. Cytokiny v plazmě nebyly měřeny a plazmatická koncentrace kortizolu nebyla ve studii Tappy *et al.* po podání n-3 mastných kyselin významně změněna. Kvůli vysoké intra a interindividuální variabilitě těchto parametrů u kriticky nemocných pacientů a různorodosti klinických podmínek, kterými tito pacienti byli ovlivněni, absence záznamu těchto vlivů není překvapující. Závěrem tedy je, že n-3 nenasycené mastné kyseliny podávané v podobě parenterální výživy jsou u kriticky nemocných pacientů dobře tolerované a nemají žádné významné metabolické vedlejší účinky (Tappy *et al.*, 2006).

3.6.3 Antioxidanty

Oxidativní stres souvisí s rozvojem sekundárního tkáňového poškození a orgánového selhání. Mikronutrienty přispívající k antioxidační obraně se u kriticky nemocných pacientů vyskytují v nízkých plazmatických koncentracích. Mezi intenzitou oxidativního stresu a závažností onemocnění existuje úměra. Čím závažnější je inzult nebo seps, tím větší bude deplece antioxidantů. Cílem antioxidačních mechanismů je ochrana buněk od reaktivních kyslíkatých a dusíkatých radikálů. Antioxidační mechanismus je tvořen enzymy, které jsou závislé na stopových prvcích. Mezi tyto enzymy patří glutathion peroxidáza, donory thiolu a jejich prekurzory. Vitamíny E, C a β -karoten a další molekuly, jako je urát nebo albumin, také přispívají k antioxidační ochraně. Mikronutrienty mají schopnost down regulace aktivace jaderného faktoru kappa-B a následné produkce cytokinů. A tak nedostatek mikronutrientů přispívá k přetrvání zánětu a propagaci lipidové peroxidace a jiných volných radikálů způsobujících poškození, následně pak k rozvoji orgánové dysfunkce a selhání.

Hladiny selenu jsou u evropské populace často nízké, a to už i v době než dojde k akutnímu onemocnění. Téměř všichni pacienti se sepsí nebo šokem mají brzy nízké plazmatické koncentrace selenu, což koreluje se závažností zánětu a následného celkového výstupu. Během akutního onemocnění dochází ke snížení mikronutrientů i přes adekvátní příjem. Některé terapeutické procesy, jako je například dialýza, mohou také snížit dostupnost mikronutrientů. Navíc během odpovědi na akutní fázi dochází k redistribuci mikronutrientů z cévního kompartmentu do jater a retikuloendoteliálního systému, čímž dochází k vyčerpání cirkulujících mikronutrientů.

Hlavním výsledkem pokusu, který provedl Berger *et al.*, bylo, že poskytnutí antioxidantů po dobu pěti dní u kriticky nemocných pacientů nemělo žádný významný vliv na funkci orgánů. Intervence byla spojena s významným oslabením zánětlivé odpovědi, což se odrazilo snížením hladin CRP u těch pacientů, kterým byly podávány antioxidanty. Výrazné snížení doby hospitalizace bylo pozorováno pouze u pacientů s traumatem (viz Graf 3). Během této studie nebyl pozorován žádný vliv na mortalitu.



Graf 3 Kaplan-Meierova analýza délky hospitalizace u přeživších pacientů s intervenční skupinou celosvětové populace s detailním zachycením skupiny pacientů s traumatem, AOX antioxidant (Berger *et al.*, 2008).

Během studie bylo pozorováno, že pacienti s odlišnou diagnózou reagovali na podání mikronutrientů různě. Pacienti po kardiochirurgickém výkonu nebo pacienti s traumatem byli vystaveni intenzivnímu zánětu, zatímco pacienti se subarachnoidálním krvácením vykazovali pouze omezenou odpověď CRP. Tento rozdíl v zánětlivé odpovědi umožňuje stanovit následující hypotézy: (a) v přítomnosti intenzivního SIRS, jako je tomu například u traumatizovaných pacientů, antioxidantní „koktejl“ snižuje zánětlivou odpověď s podstatným klinickým významem, zatímco (b) u pacientů s méně výraznou SIRS nebyl pozorován žádný významný biologický nebo klinický efekt. Je známo, že SIRS se stává škodlivou v okamžiku, kdy přispívá k orgánovému poškození. Z toho plyne, že ovlivnění pomocí mikronutrientů může být potenciálně výhodné. U pacientů s traumatem byla snížena doba hospitalizace, to však platilo u těch bez poranění mozku. U pacientů s mozkovým poraněním je situace o něco složitější vzhledem k vyšší závažnosti poranění. U pokusů na zvířatech se prokázalo, že v časně fázi po traumatu mozku je oxidativní stres spojený s deplecí vitamínu E a selenu, což naznačuje vhodnou dobu pro podání. U pacientů s poraněním mozku existuje ještě jedna důležitá otázka, a to, zda mikronutrienty prostoupí mozkovou bariéru a jsou schopny penetrovat do poraněné oblasti.

Pro zodpovězení této otázky by bylo nutné provést mikrodialýzu. Aby intervence výživou dosáhla požadovaného efektu, je nutný určitý čas. I přesto byl pozitivní efekt zaznamenán už během hospitalizace na jednotce intenzivní péče a v následujících 120 dnech. Došlo k rychlejšímu poklesu CRP hladin a několik dalších indikátorů, jako je délka mechanické ventilace nebo délka pobytu na jednotce intenzivní péče, mělo sklon k pozitivním výsledkům. Problém ale je nastavit správné dávkování a vhodné kombinace mikronutrientů. Ve studii Berger *et al.* byly testovány dávky selenu nejprve 540 μg a následně 270 $\mu\text{g}/\text{den}$, což je v porovnání s ostatními studii nižší dávka. Nicméně ve srovnání se zdravým jedincem, u něhož je potřebná dávka 60 $\mu\text{g}/\text{den}$, je i tato dávka poměrně významná a prokázala se jako dostatečná k dosažení aktivace glutathion peroxidázy. U pacientů na jednotce intenzivní péče jsou dávky v rozmezí 350 μg až 1000 μg po dobu 10 až 15 dnů považovány za klinicky prospěšné. Oproti tomu chronické dávky větší než 450 $\mu\text{g}/\text{den}$ u běžné populace jsou spojeny se snížením aktivity 5' trijodtyronin deiodázy.

Na druhou stranu ve studii Berger *et al.* byly dávky zinku, vitamínu C, E a B₁ v porovnání s ostatními pokusy vysoké. Toto souviselo s tím, že ve studii byli zahrnuti traumatizovaní pacienti, u kterých se už v časném stadiu projevila negativní rovnováha mikronutrientů a nízká plazmatická koncentrace zinku. U pacientů s neurologickým poškozením bylo zaznamenáno zlepšení výsledků po podání zinku v dávce 30–40 mg. Navíc zinek souvisí s tkáňovou reparací. U popálených pacientů bylo zaznamenáno zlepšené hojení při intravenózní dávce 30 mg po dobu 21 dnů. Askorbová kyselina, alfa tokoferol a thiamin byly kombinovány za účelem posílení antioxidační kaskády. Vitamín C je u kriticky nemocných pacientů významně snížený a pro normalizaci plazmatických koncentrací jsou doporučovány dávky 3 g na den. Jako úvodní dávka proto byly podávány 2,7 g po dobu dvou dnů. Podávání vitamínu E u zdravých jedinců překračující 150 mg/den je spojováno se zvýšenou mortalitou. Avšak několik pokusů, při kterých byly podávány 3 g vitamínu E/den po kratší dobu traumatizovaným nebo jinak kriticky nemocným pacientům, nevedlo k žádným vedlejším efektům. Vitamín B₁, ačkoliv nepatří mezi antioxidanty, je důležitým koenzymem při oxidativní dekarboxylaci a v časně fázi kriticky nemocných se projevuje jeho deficit. Doporučovaná dávka je 100 mg až 300 mg/den (Berger *et al.*, 2008).

Kromě výše popsané studie bylo provedeno několik dalších studií, které se zabývaly jak parenterálním, tak enterálním podáním živin obohacených o antioxidační složku u pacientů po chirurgickém výkonu, u pacientů s popáleninami nebo kriticky nemocných. Z těchto

studií byla provedena meta-analýza, která sledovala klinický výstup. Mezi studované živiny byl zařazen zinek, měď, selen, vitamín E, vitamín C a N-acetylcystein. Jedna ze studií ukázala, že parenterálně podaný zinek, měď a selen neovlivnily krevní lymfocyty, chemotaxi neutrofilů nebo proliferaci T lymfocytů u popálených pacientů na jednotce intenzivní péče, ačkoliv došlo k poklesu hladin Il-6. Několik studií prokázalo zlepšení klinického výstupu s podáním antioxidantů včetně sníženého výskytu infekcí u popálených pacientů a nižšího výskytu orgánového selhání u pacientů s traumatem. Meta-analýza ukázala sníženou mortalitu (RR = 0,65), ale žádný efekt na infekční komplikace. Parenterálně podané antioxidanty snížily mortalitu (RR = 0,56), to samé však nebylo pozorováno u enterálního podání (Calder, 2007).

4. SOUHRN

Stav kriticky nemocných pacientů s polytraumatem nebo sepsí je doprovázen charakteristickými patofyziologickými procesy. Při srovnání těchto dvou stavů, sepse a polytraumatu, byla sepsa vyhodnocena jako závažnější a byla také dána do souvislosti s vyšší mortalitou.

Akutní zánětlivá odpověď vzniká jako reakce na stresovou situaci. Primárně jde o ochranný mechanismus, avšak v určité míře může tento mechanismus i uškodit. Tato odpověď má dvě fáze – akutní a chronickou. Během akutní fáze dochází k aktivaci sympatiku a hypotalamo-hypofyzární osy a snižují se hladiny periferních hormonů, s výjimkou kortizolu. Během chronické fáze dochází ke snížení hladin jak hypofyzárních, tak i periferních hormonů a svůj nepostradatelný význam zde mají i adipocytokiny a hormony trávicího traktu.

Mezi hlavní kontrolní mechanismy během zánětlivé odpovědi patří hormony, cytokiny a růstové faktory.

Bezprostředně po inzultu dochází ke snížení energetického výdeje, naopak je tomu v pozdější fázi rekonvalescence. Energetický výdej je ovlivněn jak fyziologickými, tak farmakologickými parametry. Mezi metabolické projevy při stresové situaci patří zvýšený obrát proteinů, lipidů a glukózy. Ke zvýšené spotřebě sacharidů dochází především v časně fázi. Absorpce enterálně podaných sacharidů je snížena. Jako zdroj paliva je využíván laktát. Využití lipidů jako energetického substrátu je zpočátku sníženo, především v důsledku nedostatečného přísunu kyslíku. Charakteristická je také zvýšená aktivita ubiquitin-proteasomové cesty. Mezi klinické projevy, které se rozvíjejí na základě stresové situace, patří zánět, anorexie, imobilita, zvýšená cévní propustnost (vznik edémů), vazodilatace, tachykardie a zvýšený srdeční výdej. Charakteristickým rysem je rozvoj wasting syndromu. Na základě toho dochází ke zvýšené degradaci proteinů, svalovému úbytku a rozvoji negativní dusíkaté rovnováhy. Avšak svalová atrofie, ke které po traumatu dochází, je nezbytná, což bylo dokázáno na pokusech se zvířaty. Velmi důležitou roli během reakce organismu na stresovou situaci hrají cytokiny, mimo jiné ovlivňují horečku, hmotnostní úbytek, proteolýzu nebo lipolýzu. Během reakce dochází k rozvoji zvýšeného oxidativního stresu, který se podílí na zvýšení zánětlivé odpovědi. Při traumatu dochází také k inhibici červených krvinek, anémie se zde jeví jako výhodná.

Odpověď na poranění můžeme rozdělit na odpověď lokální a odpověď systémovou. Lokální odpověď se projevuje vazokonstrikcí (zástavou krvácení) a následně vazodilatací, díky té se zvýší dostupnost substrátů, které jsou nezbytné pro reparační proces. Zranění se však promítne na úrovni celého organismu, dochází tak k rozvoji systémové odpovědi. To se projeví rozvojem oxidativního stresu. Jako kompenzační mechanismy se při tomto stresu uplatní některé proteiny (CRP, albumin), které mají scavengerové schopnosti. Dalším projevem je vazodilatace. Jedná se o proces, který kompenzuje sníženou schopnost tkání využívat kyslík a substráty, tento proces je ale nutné kompenzovat doplněním tekutin. Na úrovni celého organismu může dojít k rozvoji infekce. Mezi systémové ochranné mechanismy patří horečka. Jak bylo zmíněno, během systémové odpovědi jsou postižené i vzdálené orgány, včetně trávicího ústrojí. V důsledku toho se snižuje peristaltika a dochází ke zhoršenému procesu trávení a absorpce. Využití enterálně podané výživy bude v tuto chvíli tedy sníženo. Otázkou je, zda je v danou chvíli příjem potravy potřebný.

Existuje několik hlavních faktorů, které přispívají k zánětlivé odpovědi negativním efektem. Mezi tyto faktory patří: malnutrice, preexistence zánětlivé odpovědi, závažná infekce, obezita, proces stárnutí, genotyp a svou roli hrají i pohlavně genetické vlivy. Například: Pokud je daný jedinec podvyživený, nedojde k dostatečnému obratu proteinů a neprojeví se jasné klinické známky infekce. Preexistence zánětlivé odpovědi může způsobit nedostatečnou odpověď na nový inzult, tzv. „druhý úder“. Tuková tkáň slouží sice jako rezervní palivo, ale současně je i důležitým endokrinním orgánem, může tak mít pro i proti zánětlivý vliv. Věk nelze hodnotit jako samostatný faktor, zpravidla totiž souvisí s výskytem dalších komorbidit. Bylo zjištěno, že se v populaci vyskytují jedinci s pro i protizánětlivým genotypem. Co se týká pohlavně genetických vlivů, tak se ukázalo, že muži jsou v porovnání s ženami na genetické vlivy obecně více náchylní.

U kriticky nemocných pacientů dochází k významným hormonálním změnám.

Dochází často k rozvoji stresové hyperglykémie. SH nesouvisí pouze se závažností zranění/nemoci, ale může vzniknout v důsledku latentní existence glukózové nestability. Jde o komplexní proces, na kterém se mimo jiné podílí katecholaminy, růstový hormon, kortizol, cytokiny, vysoká produkce glukózy játry (především glukoneogeneze), snížená účinnost inzulínu a inzulínová rezistence. Inzulínová rezistence je považována za adaptivní mechanismus, který napomáhá přednostně zásobovat životně důležité orgány. Během tohoto procesu dochází k up regulaci GLUT 1 transportérů, které umožní vychytávání

glukózy nezávisle na inzulínu. Vzniká katabolický stav, který souvisí s rozvojem lipolýzy. Na otázku, zda je v tomto případě intenzivní inzulínová terapie výhodná, zatím není známá odpověď. Dle výsledků některých studií se intenzivní inzulínová terapie jeví jako výhodná, nicméně jsou s ní spojená i rizika, zejména rozvoj hypoglykémie. Efekt intenzivní inzulínové terapie byl pozorován při parenterálním podání výživy, naopak tomu bylo u enterálního podávání. Co se ale v současnosti ukazuje ještě více důležité než konkrétní hodnoty hladiny glykémie, je akutní kolísání hladin glukózy. Ukázalo se, že kolísání hladin glukózy je spojeno s vyšší mortalitou. Existuje domněnka, že chronická hyperglykémie navozuje určitou buněčnou aktivitu, která by mohla mít protektivní efekt při rozvoji stresové hyperglykémie. Ukázalo se, že pokud dojde k rozvoji SH během hospitalizace na JIP, existuje pak vyšší riziko rozvoje inzulínové nestability. K rozvoji diabetu mellitu dochází ale i u pacientů, u kterých nebyla zaznamenána SH, k rozvoji DM tedy přispívají i jiné parametry.

Hormonální změny u kriticky nemocných pacientů se dále týkají zejména katecholaminů, hormonů štítné žlázy, kortizolu, růstového hormonu, pohlavních hormonů a prolaktinu.

Hormony štítné žlázy (konkrétně T3 a T4) se snižují v prvních 24 hodinách po incidentu, což odráží závažnost stavu a koreluje to s mortalitou, v chronické fázi jsou pak hodnoty T3 a T4 nízké, zvyšují se hodnoty rT3.

Hladiny kortizolu korelují s rozsahem a závažností poškození. U pacientů dochází ke ztrátě diurnálního vylučování. Často se vyskytuje snížená clearance, což je jednou z příčin zvýšených hodnot kortizolu. V případě rozvoje adrenální insuficience je nutné exogenní podání kortikosteroidů.

Hladiny růstového hormonu se během akutní fáze zvyšují. Dle některých studií byly hladiny růstového hormonu během akutní fáze naopak sníženy, příčinou rozdílnosti výsledků může být rozdílný stupeň zátěže a pulzní sekrece hormonu (jiný čas měření). V pozdější fázi nemoci dochází ke snížené pulzní sekreci. Předpokládalo se, že by mohlo být využito anabolického efektu tohoto hormonu. Avšak u pacientů, kterým byl růstový hormon podáván, překvapivě docházelo ke zvýšené úmrtnosti. Jako reálnější se jeví podávání hypotalamostimulujících faktorů, kromě sekrece růstového hormonu dojde zároveň ke zvýšení IGF-1, což se ukazuje jako výhodné.

Koncentrace testosteronu se při kritickém onemocnění snižuje, naopak koncentrace estrogenů se zvýší. Stupeň těchto změn souvisí se stupněm závažnosti onemocnění. Na využití androgenních hormonů v terapii zatím existují protichůdné názory.

Prolaktin je nezbytný hormon pro ovlivnění imunitní funkce.

Výše popsané změny lze pozitivně ovlivnit správnou volbou výživy. Mezi konkrétní živiny, které jsou potenciálně důležité jako složky imunonutrice, patří glutamin, arginin, N-acetyl cystein, rozvětvené aminokyseliny, nukleotidy, dlouhé řetězce n-3 mastných kyselin, antioxidanty, stopové prvky a taurin.

Glutamin podporuje imunologické funkce a zlepšuje bariéru gastrointestinálního traktu, a to i v případě, že je podáván parenterálně.

Arginin hraje úlohu v mnoha důležitých procesech, například přispívá k lepšímu hojení nebo podpoře imunitního systému. Avšak jeho podávání je velmi kontroverzní. Především z důvodu, že je prekurzorem oxidu dusnatého. Oxid dusnatý na jedné straně totiž způsobuje vazodilataci a hypotenzi, na druhé straně se podílí na ovlivnění zánětu a imunity, podporuje inhibici krevních destiček atd. V současnosti zatím s jistotou neumíme určit optimální dávku.

Na podávání n-3 nenasycených mastných kyselin existuje jednotný názor. Rybí olej pozitivně ovlivňuje imunitní systém. Velmi dobrý efekt byl pozorován v případě, že byl rybí olej podáván předoperačně, došlo totiž k pozitivnímu ovlivnění buněčných membrán, což následně přispělo ke spuštění zánětlivé kaskády. Při podání n-3-nenasycených mastných kyselin byla pozorována snížená potřeba ventilace, zkrácení doby hospitalizace, dle některých studií i nižší mortalita. Po jejich podání nebyly pozorovány žádné vedlejší metabolické účinky.

Podání antioxidantů vedlo k oslabení zánětlivé odpovědi (snížení CRP). V přítomnosti intenzivního SIRS, jako je tomu například u traumatizovaných pacientů, antioxidační „koktejl“ snižuje zánětlivou odpověď s podstatným klinickým významem. U pacientů s méně výraznou SIRS nebyl pozorován žádný významný biologický nebo klinický efekt. Zkrácení doby hospitalizace bylo pozorováno pouze u pacientů s traumatem.

5. ZÁVĚR

Kromě hormonálních změn hrají významnou roli v patologických procesech kriticky nemocných pacientů také cytokiny. Konkrétní změny úzce souvisí s individualitou pacienta. Vždy jsou významně ovlivněny zdravotním a psychickým stavem pacienta před inzuletem, ale také jeho genetickou výbavou. Podrobná znalost těchto patologických procesů umožňuje navrhnout účinné intervence, kterými lze tyto procesy ovlivnit. Jak bylo v této práci zmíněno, mezi tyto intervence lze s výhodou zařadit nutriční a hormonální podporu. Avšak přestože jsou v současnosti patologické procesy známy do podrobných detailů, existuje ještě stále velké množství nezodpovězených otázek ohledně toho, které z těchto procesů je výhodné ovlivňovat a které nikoli.

Dosavadní poznatky výzkumu je nutné aplikovat do klinické péče, ale samozřejmě vždy se zdravým rozumem, aby nedošlo k porušení medicínské zásady: “*primum non nocere*“. V některých případech, jako je například podání n-3 mastných kyselin, se většina odborné společnosti shoduje na jednoznačném prospěchu, pak je tedy indikace jasná. Na druhou stranu v této tématice existuje stále ještě velké množství nejasností, například otázka regulace glykemických hodnot. V těchto případech je proto nutné postupovat s maximální obezřetností a vždy poctivě vyhodnotit možný prospěch a rizika.

V praxi by měly být vždy dodrženy dvě hlavní zásady. První z nich je, že u kriticky nemocného pacienta by nikdy nemělo dojít k rozvoji malnutrice. Ta totiž významně zvyšuje riziko morbidity a mortality. V současné době po přijetí na jednotku intenzivní péče je přibližně 30 % pacientů v malnutrici a dalších 10 – 15 % pacientů se do tohoto stavu v průběhu hospitalizace dostává. Tito pacienti pak mají sklon k oslabené odpovědi na zranění nebo infekci. A tak zbytečně dochází ke snížení šance na přežití. Malnutricí není myšlen pouze nedostatečný přísun živin, ale také nadměrné podávání potravy. To totiž bez současné léčby infekce může zapříčinit zánětlivou odpověď podobnou systematické zánětlivé odpovědi nebo syndromu multiorgánové dysfunkce, popřípadě vyústit až v smrt.

Druhou zásadou pak je vhodná volba a adekvátní množství jednotlivých složek výživy a hormonální podpory a nikdy nezapomenout na individualitu každého pacienta. Například u kriticky nemocného diabetika může chronická hyperglykémie navodit určitý protektivní efekt, který se uplatní při akutní stresové hyperglykémii během kritického onemocnění. Zároveň však u diabetika musíme dbát zvýšené opatrnosti při těsné kontrole glykémie, protože je zde mnohonásobně vyšší riziko navození hypoglykémie v porovnání se zdravým jedincem. Jiným příkladem může být podání argininu. Uvolněný oxid dusnatý může

na jednu stranu zlepšit funkci imunitního systému a mikrocirkulaci, na druhou stranu v nepřiměřeném množství může výrazně přispět k rozvoji hypotenze.

6. POUŽITÉ ZKRATKY

ZKRATKA	VÝZNAM ZKRATKY	ČESKÝ VÝZNAM
ACTH		adrenokortikotropní hormon, kortikotropin
ADMA		asymetrický dimetylarginin
AIS	<i>Abbreviated Injury Scale</i>	klasifikační systém hodnotící závažnost zranění
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>	skóre hodnotící stav kriticky nemocných pacientů
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>	adenosintrifosfát
CADF	<i>Continuous hemodiafiltration</i>	kontinuální hemodiafiltrace
CD4 ⁺		označení pro skupinu povrchových glykoproteinů vyskytujících se na vnější straně cytoplazmatické membrány pomocných T-lymfocytů
CD8 ⁺		označení pro skupinu povrchových glykoproteinů vyskytujících se na vnější straně cytoplazmatické membrány cytotoxických T-lymfocytů
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>	kortikoliberin
CRP		C-reaktivní protein
D1, D2, D3		dejodáza 1, dejodáza 2, dejodáza 3
DM		diabetes mellitus
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>	deoxyribonukleová kyselina
FasL	<i>Fas ligand transmembrane protein, belonging to tumor necrosis factor family</i>	protein z rodiny TNF cytokinů
FINDRISC	<i>Finish Diabetes Risk Score</i>	skóre sloužící k odhadu rizika vzniku diabetu mellitu
FSH		folikuly stimulační hormon
GCS	<i>Glasgow Coma Score</i>	skóre hodnotící stav vědomí
GH	<i>Growth hormone</i>	růstový hormon
GHRP2	<i>Growth hormone releasing peptide-2</i>	syntetický agonista ghrelinu
GLUT – 1,4		glukózový transportér-1,4

GnRH	<i>Gonadotropin-releasing</i>	hormone gonadoliberin
GHRH	<i>Growth hormone-releasing hormone</i>	somatotropin stimulační hormon
HbA1c		glykovaný hemoglobin
HD-ACTH	<i>High dose adrenocorticotrophic hormone</i>	vysoká dávka adrenokortikotropního hormonu
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen - antigen D Related</i>	jeden z pěti hlavních histokompatibilních komplexů
IGF I	<i>Insulin-like growth factor</i>	inzulínu podobný růstový faktor
IGF II	<i>Insulin-like growth factor</i>	inzulínu podobný růstový faktor
IGF-BP	<i>Insulin-like growth factor-binding protein</i>	vázací protein pro IGF I
IL		interleukin
INR	<i>International normalized ratio</i>	poměr koagulačního času vyšetřovaného vzorku a koagulačního času kontrolní plazmy
ISS	<i>Injury Severity Score</i>	skóre pro hodnocení závažnosti traumatu
JIP		jednotka intenzivní péče
LD-ACTH	<i>Low dose adrenocorticotrophic hormone</i>	nízká dávka adrenokortikotropního hormonu
LH		luteinizační hormon
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>	syndrom multiorgánové dysfunkce
NF- κ B		nukleární faktor kappa B
NISS	<i>New Injury Severity Score</i>	skóre pro odhad závažnosti traumatu
NK buňky	<i>Natural killer cell</i>	„přirozený zabiják“
OGTT	<i>Oral glucose tolerance test</i>	orální glukózový test
PDG	<i>Platelet derived growth factor</i>	růstový hormon odvozený z krevních destiček
PE	<i>Plasma exchange</i>	výměna plazmy
PTT	<i>Partial thromboplastin time</i>	parciální tromboplastinový čas
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>	ribonukleová kyselina
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>	reaktivní formy kyslíku
RR	<i>Risk ratio</i>	
rT3		reverzní-T3 hormon

SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>	skóre pro predikci mortality u kriticky nemocných pacientů
SH	<i>Stress hyperglycemia</i>	stresová hyperglykémie
SIRS	<i>Systematic inflammatory response syndrom</i>	syndrom systémové zánětlivé odpovědi
SOFA	<i>Sepsis – related organ assessment score</i>	skóre posuzující orgánovou dysfunkci u kriticky nemocných pacientů T3 trijodtyronin
T4		tyroxin
TGF β	<i>Transforming growth factor β</i>	transformační růstový faktor β
TNF α		tumor nekrotizující faktor α
TRH	<i>thyrotropin releasing hormon</i>	tyreotropin stimulační hormon
TSH	<i>Tyreotropin stimulating hormon</i>	tyreotropní hormon
TWEAK	<i>TNF -like weak aktivátor of apoptosis</i>	slabý induktor apoptózy ze skupiny tumor nekrotizujícího faktoru
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>	lipoproteiny o velmi nízké hustotě

7. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Tabulka shrnuje pravděpodobné příčiny změn v reprodukční soustavě u kriticky nemocných pacientů (Spratt, 2001).	44
Tabulka 2 Vědecké zdůvodnění pro využití živin při podávání umělé výživy za účelem ovlivnění imunity (Calder, 2007).	56
Tabulka 3 Možné cíle inhibice klíčových enzymů zprostředkovaných oxidem dusnatým, převzato z Moncada & Higgs, 2001 (Suchner et al., 2002).	60

8. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Vztah mezi SIRS, sepsí, a infekcí (Bone et al., 1992).	14
Obrázek 2 Časová osa metabolické odpovědi na stres. ACTH (adrenokortikotropní hormon), TSH (hormon stimulující štítnou žlázu), GH (růstový hormon), FSH (folikuly stimulující hormon), LH (luteinizační hormon). Kurzíva značí uvolněné mediátory nebo fenotypické změny (Preiser et al., 2014).	18
Obrázek 3 Různé úrovně metabolické odpovědi na stres. Vlivem působení stresoru (zelený obdélník) jsou aktivovány orgány / orgánové soustavy. Mediátory jsou uvolňovány pod vlivem aktivace a zvýší se katabolismus a bude vyvolána rezistence na anabolické faktory (růžové ovály), výsledkem budou změny v energetickém výdeji, v typu využívaných substrátů ve složení organismu (oranžové ovály) (Preiser et al., 2014).....	23
Obrázek 4 Metabolické změny během stresu. Játra produkují velké množství glukózy, z glykogeneze a neoglukogeneze. Glukóza bude převážně využita na inzulínu nezávislými orgány, zatímco lipolýza se objeví v tukové tkáni a proteolýza ve svalch. Volné mastné kyseliny uvolněné lipolýzou jsou vysoce citlivé k peroxidaci reaktivními formami kyslíku (ROS) masivně uvolňovaných po stresem navozené mitochondriální dysfunkci. Glycerol uvolněný z lipolýzy bude v játrech přeměněn na glukózu. Svalová proteolýza uvolní aminokyseliny, které budou recyklovány na glukózu (především alanin a glutamin) nebo degradovány na ureu nebo amoniak. Laktát vzniklý v oblastech chudých na kyslík se využije v játrech pro tvorbu glukózy v procesu zvaném Coriho cyklus (Preiser et al., 2014).	23
Obrázek 5 Grafické znázornění koncentrací adrenokortikotropin stimulujícího hormonu u pacientů hospitalizovaných na JIP: Na obrázku jsou ukázány průměrné hodnoty kortizolu (obr. A) a adrenokortikotropního stimulujícího hormonu (obr. B) u 47 pacientů během 1.–7. dne hospitalizace na JIP. Modrá pole znázorňují škálu hodnot u 12 zdravých jedinců. U pacientů byly během sedmi dnů průměrné hodnoty kortizolu $16,8 \pm 7,8$ $\mu\text{g/dl}$ a u kontrolní skupiny zdravých jedinců $11,9 \pm 2,3$ $\mu\text{g/dl}$. Průměrné hodnoty adrenokortikotropního stimulujícího hormonu byly u pacientů po dobu měření $16,9 \pm 9,5$ pg/ml a u kontrolní skupiny zdravých jedinců $49,6 \pm 37,9$ pg/ml (Boonen et al., 2013).	38
Obrázek 6 Metabolismus glukózy při stresové hyperglykémii. Stresová hyperglykémie je charakterizována zvýšeným vychytáváním glukózy na úrovni celého organismu, převážně prostřednictvím GLUT-1 transportérů. Inzulínem zprostředkované vychytávání glukózy je sníženo (inzulínová rezistence), převážně v důsledku porušení postreceptorových inzulínových signálních drah. To vede ke snížené schopnosti transportu glukózy pomocí GLUT-4, především ve tkáních, jako jsou játra, svaly a tuková tkáň. Svalová zásoba glykogenů je také snížena. Produkce glukózy je up regulována, převážně v důsledku neregulovatelné jaterní glukoneogeneze. Uvnitř cílové buňky je glukóza snadno oxidována, ale neoxidativní metabolismus je poškozený (Dungan et al., 2009).	41
Obrázek 7 Degradční cesty argininu a jejich koncové metabolity (Correia and Martindale, 2015).	59

9. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Vliv přítomnosti počtu rizikových faktorů na nemocniční úmrtnost u pacientů s ISS \geq 16, (Paffrath et al., 2014).	13
Graf 2 Ilustrativní příklad energetického výdeje a využití jednotlivých typů substrátů během časně, pozdní a zotavovací fáze. Sacharidy (růžová), lipidy (zelená), proteiny (modrá) (Preiser et al., 2014).....	24
Graf 3 Kaplan-Meierova analýza délky hospitalizace u přeživších pacientů s intervenční skupinou celosvětové populace s detailním zachycením skupiny pacientů s traumatem, AOX antioxidant (Berger et al., 2008).....	65

10. POUŽITÁ LITERATURA

- Van Ackerbroeck, S., Schepens, T., Janssens, K., Jorens, P.G., Verbrugghe, W., Collet, S., Van Hoof, V., Van Gaal, L., and De Block, C. (2015). Incidence and predisposing factors for the development of disturbed glucose metabolism and DIabetes mellitus AFter Intensive Care admission: the DIAFIC study. *Crit. Care* 19, 355.
- Aminoff, M., Boller, F., and Swaab, D.F.J. (2014a). Hypothalamic-pituitary hormones during critical illness: a dynamic neuroendocrine response. In *Handb.* (Oxford: Elsevier B.V.), pp. 118–119.
- Aminoff, M.J., Boller, F., and Swaab, D.F. (2014b). Hypothalamic-pituitary hormones during critical illness: a dynamic neuroendocrine response. In *Handbook of Clinical Neurology*, (Oxford: Elsevier B.V.), pp. 116–118.
- Annane, D. (2008). Adrenal insufficiency in sepsis. *Curr. Pharm. Des.* 14, 1882–1886.
- Berger, M.M., Soguel, L., Shenkin, A., Revelly, J.-P., Pinget, C., Baines, M., and Chioléro, R.L. (2008). Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit. Care* 12, R101.
- Van den Berghe, G., Schetz, M., Vlasselaers, D., Hermans, G., Wilmer, A., Bouillon, R., and Mesotten, D. (2009). Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 3163–3170.
- Bone, R., Balk, R., Cerra, F., Dellinger, R., Fein, A., Knaus, W., Schein, R., and Sibbald, W. (1992). accplscm consensus conference for Sepsis and Organ Failure and. *Chest* 101, 1644–1655.
- Boonen, E., Vervenne, H., Meersseman, P., Andrew, R., Mortier, L., Declercq, P.E., Vanwijngaerden, Y.-M., Spriet, I., Wouters, P.J., Vander Perre, S., et al. (2013). Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. *N. Engl. J. Med.* 368, 1477–1488.
- Brown Z, Selke S, Zeh J, K.J. (2013). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 367, 509–515.
- Calder, P.C. (2007). Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br. J. Nutr.* 98.
- Correia, M.I.T.D., and Martindale, R.G. (2015). The Safety of Arginine in the Critically Ill Patient: What Does the Current Literature Show? *Curr. Nutr. Rep.* 4, 230–235.
- Dossett, L. a, Swenson, B.R., Evans, H.L., Bonatti, H., Sawyer, R.G., and May, A.K. (2009). Serum Estradiol Concentration as a Predictor of Death in Critically Ill and Injured Adults. *Surg Infect* 9, 41–48.
- Dungan, K.M., Braithwaite, S.S., and Preiser, J.C. (2009). Stress hyperglycaemia. *Lancet* 373, 1798–1807.
- Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C.J., and Hart, G. (2006). Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105, 244–252.
- Faber, P., and Siervo, M. (2014). Hormonal responses and nutritional management of adults in critical care units. In *Nutrition in Critical Care*, (Cambridge: Cambridge University press), p. 103.
- Heyland, D.K., Novak, F., Drover, J.W., Jain, M., Su, X., and Suchner, U. (2001). Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients? *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 286, 944.
- Hickok, J., Avery, T.R., Lankiewicz, J., Gombos, A., Terpstra, L., Hartford, F., Hayden, M.K., Jernigan, J. a, Weinstein, R. a, Fraser, V.J., et al. (2014). Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2255–2265.
- Korosec Jagodic, H., Jagodic, K., and Podbregar, M. (2006). Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit. Care* 10, R134.
- Marik, P.E., and Preiser, J. (2010). Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU. *Chest* 137.
- Marik, P.E., and Zaloga, G.P. (2002). Adrenal Insufficiency in the Critically Ill * A New Look at an Old Problem. *Chest* J.
- Nakae, H., Asanuma, Y., and Tajimi, K. (2002). Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther. Apher.* 6, 419–424.
- Paffrath, T., Lefering, R., and Flohe, S. (2014). How to define severely injured patients ?— An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury* 45, 64–69.

- Pape, H.-C., Lefering, R., Butcher, N., Peitzman, A., Leenen, L., Marzi, I., Lichte, P., Josten, C., Bouillon, B., Schmucker, U., et al. (2014). The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new “Berlin definition.” *J. Trauma Acute Care Surg.* 77, 780–786.
- Preiser, J.-C., Ichai, C., Orban, J.-C., and Groeneveld, a B.J. (2014). Metabolic response to the stress of critical illness. *Br. J. Anaesth.* 113, 1–10.
- Rampinelli, C. (2013). Effects of Catecholamines on Oxygen Consumption and Oxygen Delivery in Critically Ill Patients. *Chest J.*
- Sekulic, A.D., Trpkovic, S. V., Pavlovic, A.P., Marinkovic, O.M., and Ilic, A.N. (2015). Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. *Med. Sci. Monit.* 21, 2621–2629.
- Soeters, P.B., and Grimble, R.F. (2009). Dangers, and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. *Clin. Nutr.* 28, 583–596.
- Spratt, D.I. (2001). Altered gonadal steroidogenesis in critical illness: Is treatment with anabolic steroids indicated? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 15, 479–494.
- Suchner, U., Heyland, D.K., and Peter, K. (2002). Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br. J. Nutr.* 87 *Suppl 1*, S121–S132.
- Tappy, L., Berger, M.M., Schwarz, J.-M., Schneiter, P., Kim, S., Revelly, J.-P., and Chioléro, R. (2006). Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin. Nutr.* 25, 588–595.
- Teasdale, G. (2014). The Glasgow structured approach to assessment of the Glasgow coma scale.
- Tsekos, E., Reuter, C., Stehle, P., and Boeden, G. (2004). Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin. Nutr.* 23, 325–330.
- Vanhorebeek, I., and Van Den Berghe, G. (2006). The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit. Care Clin.* 22, 1–15.
- Zadák, Z. (2008a). Umělá výživa a metabolická péče při infekcích, syndromu systémové zánětlivé odpovědi a sepsi. In *Výživa v Intenzivní Péči*, (Praha: Grada), p. 429.
- Zadák, Z. (2008b). Hormonální regulace, tkáňové mediátory a užití substrátů v akutním stavu. In *Výživa v Intenzivní Péči*, (Praha: Grada), p. 34.
- Zadák, Z. (2008c). Hormonální regulace, tkáňové mediátory a užití substrátů v akutním stavu. In *Výživa v Intenzivní Péči*, (Praha: Grada), pp. 32–33.
- Zadák, Z. (2008d). Měření energetické potřeby a metabolismus energetických substrátů. In *Výživa v Intenzivní Péči*, (Praha: Grada), p. 55.